

JC17 Rec'd PCT/PTO 02 JUN 2005

I, VIVIEN IRENE COULSON, declare:

1. That I am a citizen of the United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland, residing at 96 Langley Road, Watford, Hertfordshire, WD17 4PJ;
2. That I am well acquainted with the German and English languages;
3. That the attached is a true translation into the English language of the certified copy of Swiss Patent Application No. 2002 2057/02 filed 05.12.2002;
4. That I believe that all statements made herein of my own knowledge are true and that all statements made on information and belief are believed to be true; and further that these statements are made with the knowledge that wilful false statements and the like so made are punishable by fine or imprisonment, or both, under Section 1001 of Title 18 of the United States Code and that such wilful false statements may jeopardise the validity of the patent application in the United States of America or any patent issuing thereon.

Declared this

7th

day of

April 2005

V.I. Coulson

V.I. COULSON

001537408
JC17 Rec'd PCT/PTO 02 JUN 2005

SWISS CONFEDERATION

Certificate

The accompanying documents agree with the original technical supporting documents of the Patent Application for Switzerland and Liechtenstein indicated on the following page. Switzerland and the Principality of Liechtenstein form a single area of protection. Protection can therefore be requested only for the two countries jointly.

Bern, 12th September 2003

Seal of the Federal Institute
for Intellectual Property

Federal Institute for Intellectual Property
Patents Administration

(signature)
Heinz Jenni

0/537408
JC17 Rec'd PCT/PTO 02 JUN 2005

Patent Application No. 2002 2057/02

FILING CERTIFICATE (Art. 46 para. 5 PatV)

The Federal Institute for Intellectual Property certifies the receipt of the Swiss Patent Application detailed below.

Title :

Process for the preparation of phenylmalonic acid dinitriles.

Patent Applicant:

Syngenta Participations AG

Schwarzwaldallee 215

4058 Basle

Date of Application: 05.12.2002

Probable classes: C07C, C07D

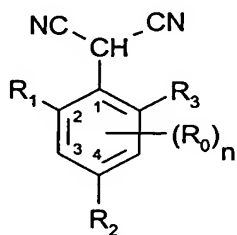
Process for the preparation of phenylmalonic acid dinitriles

The present invention relates to a novel process for the preparation of phenylmalonic acid dinitriles.

Processes for synthesising arylmalonic dinitriles by C-C linking of unsubstituted and substituted aryl halides with malonic dinitrile are described in Chem. Commun. 1984, 932, JP-A-60 197 650 and WO 00/78712. The syntheses are carried out in the presence of palladium catalysts and strong bases in inert solvents. There are described as bases especially alkali metal hydrides and alkali metal alcoholates.

Surprisingly, it has now been found that the C-C linking of malonic acid dinitrile with mono- or poly-substituted phenyl derivatives can be carried out with a good yield and with a good degree of purity of the phenylmalonic acid dinitriles being prepared when a hydroxide of a metal is employed instead of the bases mentioned in the prior art.

The present invention accordingly relates to a process for the preparation of compounds of formula I



(I),

wherein

each R_0 , independently of any other(s), is halogen, C_1 - C_6 alkyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 alkynyl, C_1 - C_6 haloalkyl, cyano- C_1 - C_6 alkyl, C_2 - C_6 haloalkenyl, cyano- C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 haloalkynyl, cyano- C_2 - C_6 alkynyl, hydroxy, hydroxy- C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoxy, nitro, amino, C_1 - C_6 alkylamino, di(C_1 - C_6 alkyl)amino, C_1 - C_6 alkylcarbonylamino, C_1 - C_6 alkylsulfonylamino, C_1 - C_6 alkylamino-sulfonyl, C_1 - C_6 alkylcarbonyl, C_1 - C_6 alkylcarbonyl- C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoxycarbonyl- C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkylcarbonyl- C_2 - C_6 alkenyl, C_1 - C_6 alkoxycarbonyl, C_1 - C_6 alkoxycarbonyl- C_2 - C_6 alkenyl,

C₁-C₆alkylcarbonyl-C₂-C₆alkynyl, C₁-C₆alkoxycarbonyl-C₂-C₆alkynyl, cyano, carboxy, phenyl or an aromatic ring containing 1 or 2 hetero atoms selected from the group nitrogen, oxygen and sulfur, wherein the latter two aromatic rings may be substituted by C₁-C₃alkyl, C₁-C₃-haloalkyl, C₁-C₃alkoxy, C₁-C₃haloalkoxy, halogen, cyano or by nitro; or

R₀, together with the adjacent substituents R₁, R₂ and R₃, forms a saturated or unsaturated C₃-C₆hydrocarbon bridge that may be interrupted by 1 or 2 hetero atoms selected from the group nitrogen, oxygen and sulfur and/or substituted by C₁-C₄alkyl;

R₁, R₂ and R₃ are each independently of the others hydrogen, halogen, C₁-C₆alkyl, C₂-C₆-alkenyl, C₂-C₆alkynyl, C₃-C₆cycloalkyl, C₁-C₆haloalkyl, C₂-C₆haloalkenyl, C₁-C₆alkoxy-carbonyl-C₂-C₆alkenyl, C₁-C₆alkylcarbonyl-C₂-C₆alkenyl, cyano-C₂-C₆alkenyl, nitro-C₂-C₆-alkenyl, C₂-C₆haloalkynyl, C₁-C₆alkoxycarbonyl-C₂-C₆alkynyl, C₁-C₆alkylcarbonyl-C₂-C₆-alkynyl, cyano-C₂-C₆alkynyl, nitro-C₂-C₆alkynyl, C₃-C₆halocycloalkyl, hydroxy-C₁-C₆alkyl, C₁-C₆alkoxy-C₁-C₆alkyl, C₁-C₆alkylthio-C₁-C₆alkyl, cyano, C₁-C₄alkylcarbonyl, C₁-C₆alkoxy-carbonyl, hydroxy, C₁-C₁₀alkoxy, C₃-C₆alkenyloxy, C₃-C₆alkynyloxy, C₁-C₆haloalkoxy, C₃-C₆-haloalkenyloxy, C₁-C₆alkoxy-C₁-C₆alkoxy, mercapto, C₁-C₆alkylthio, C₁-C₆haloalkylthio, C₁-C₆alkylsulfinyl, C₁-C₆alkylsulfonyl, nitro, amino, C₁-C₆alkylamino, di(C₁-C₆alkyl)amino or phenoxy, wherein the phenyl ring may be substituted by C₁-C₃alkyl, C₁-C₃haloalkyl, C₁-C₃-alkoxy, C₁-C₃haloalkoxy, halogen, cyano or by nitro;

R₂ may additionally be phenyl, naphthyl or a 5- or 6-membered aromatic ring that may contain 1 or 2 hetero atoms selected from the group nitrogen, oxygen and sulfur, wherein the phenyl ring, the naphthyl ring and the 5- or 6-membered aromatic ring may be substituted by halogen, C₃-C₈cycloalkyl, hydroxy, mercapto, amino, cyano, nitro or by formyl; and/or

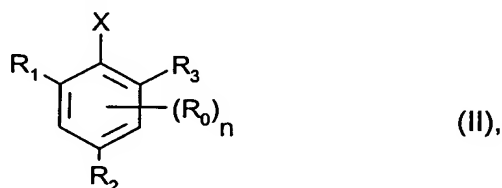
the phenyl ring, the naphthyl ring and the 5- or 6-membered aromatic ring may be substituted by C₁-C₆alkyl, C₁-C₆alkoxy, hydroxy-C₁-C₆alkyl, C₁-C₆alkoxy-C₁-C₆alkyl, C₁-C₆-alkoxy-C₁-C₆alkoxy, C₁-C₆alkylcarbonyl, C₁-C₆alkylthio, C₁-C₆alkylsulfinyl, C₁-C₆alkylsulfonyl, mono-C₁-C₆alkylamino, di-C₁-C₆alkylamino, C₁-C₆alkylcarbonylamino, C₁-C₆alkylcarbonyl-(C₁-C₆alkyl)amino, C₂-C₆alkenyl, C₃-C₆alkenyloxy, hydroxy-C₃-C₆alkenyl, C₁-C₆alkoxy-C₂-C₆alkenyl, C₁-C₆alkoxy-C₃-C₆alkenyloxy, C₂-C₆alkenylcarbonyl, C₂-C₆alkenylthio, C₂-C₆-alkenylsulfinyl, C₂-C₆alkenylsulfonyl, mono- or di-C₂-C₆alkenylamino, C₁-C₆alkyl(C₃-C₆-alkenyl)amino, C₂-C₆alkenylcarbonylamino, C₂-C₆alkenylcarbonyl(C₁-C₆alkyl)amino, C₂-C₆-alkynyl, C₃-C₆alkynyloxy, hydroxy-C₃-C₆alkynyl, C₁-C₆alkoxy-C₃-C₆alkynyl, C₁-C₆alkoxy-C₄-C₆alkynyloxy, C₂-C₆alkynylcarbonyl, C₂-C₆alkynylthio, C₂-C₆alkynylsulfinyl, C₂-C₆alkynyl-

sulfonyl, mono- or di-C₃-C₆alkynylamino, C₁-C₆alkyl(C₃-C₆alkynyl)amino, C₂-C₆alkynyl-carbonylamino or by C₂-C₆alkynylcarbonyl(C₁-C₆alkyl)amino; and/or

the phenyl ring, the naphthyl ring and the 5- or 6-membered aromatic ring may be substituted by halo-substituted C₁-C₆alkyl, C₁-C₆alkoxy, hydroxy-C₁-C₆alkyl, C₁-C₆alkoxy-C₁-C₆alkyl, C₁-C₆alkoxy-C₁-C₆alkoxy, C₁-C₆alkylcarbonyl, C₁-C₆alkylthio, C₁-C₆alkylsulfinyl, C₁-C₆alkylsulfonyl, mono-C₁-C₆alkylamino, di-C₁-C₆alkylamino, C₁-C₆alkylcarbonylamino, C₁-C₆alkylcarbonyl(C₁-C₆alkyl)amino, C₂-C₆alkenyl, C₃-C₆alkenyloxy, hydroxy-C₃-C₆alkenyl, C₁-C₆alkoxy-C₂-C₆alkenyl, C₁-C₆alkoxy-C₃-C₆alkenyloxy, C₂-C₆alkenylcarbonyl, C₂-C₆alkenylthio, C₂-C₆alkenylsulfinyl, C₂-C₆alkenylsulfonyl, mono- or di-C₂-C₆alkenylamino, C₁-C₆alkyl-(C₃-C₆alkenyl)amino, C₂-C₆alkenylcarbonylamino, C₂-C₆alkenylcarbonyl(C₁-C₆alkyl)amino, C₂-C₆alkynyl, C₃-C₆alkynyloxy, hydroxy-C₃-C₆alkynyl, C₁-C₆alkoxy-C₃-C₆alkynyl, C₁-C₆alkoxy-C₄-C₆alkynyloxy, C₂-C₆alkynylcarbonyl, C₂-C₆alkynylthio, C₂-C₆alkynylsulfinyl, C₂-C₆alkynylsulfonyl, mono- or di-C₃-C₆alkynylamino, C₁-C₆alkyl(C₃-C₆alkynyl)amino, C₂-C₆alkynyl-carbonylamino or C₂-C₆alkynylcarbonyl(C₁-C₆alkyl)amino; and/or

the phenyl ring, the naphthyl ring and the 5- or 6-membered aromatic ring may be substituted by a radical of formula COOR₅₀, CONR₅₁, SO₂NR₅₃R₅₄ or SO₂OR₅₅, wherein R₅₀, R₅₁, R₅₂, R₅₃, R₅₄ and R₅₅ are each independently of the others C₁-C₆alkyl, C₂-C₆alkenyl or C₃-C₆alkynyl or halo-, hydroxy-, alkoxy-, mercapto-, amino-, cyano-, nitro-, alkylthio-, alkylsulfinyl- or alkylsulfonyl-substituted C₁-C₆alkyl, C₂-C₆alkenyl or C₃-C₆alkynyl; and n is 0, 1 or 2,

by reaction of a compound of formula II



wherein

R₀, R₁, R₂, R₃ and n are as defined and X is a leaving group, with malonic acid dinitrile in an inert diluent in the presence of a palladium catalyst and a base, which process comprises using as the base a hydroxide of a metal.

The present process is distinguished by:

- a) high volume concentration of the reactants (up to 10%),
- b) a plurality of suitable palladium catalysts,

- c) broadly substituted phenyl derivatives, especially phenyl derivatives substituted in the 2- and 6-positions, as starting compounds, which may contain different and sterically hindered (low-reactivity) leaving groups,
- d) ready availability of the starting compounds,
- e) the use of either commercially available catalysts or catalyst that can readily be prepared *in situ* from commercially available palladium salts, for example palladium(II) chloride solution (20%) in concentrated hydrochloric acid, and the appropriate ligands,
- f) simple reaction procedure, for example reaction of the *in-situ*-generated malonic acid dinitrile anion and palladium catalyst with an aryl halide or aryl sulfonate,
- g) simple and effective working-up methods that yield the C-C linking products of formula I in a high degree of purity, and
- h) generally very high product yields.

The present preparation process is accordingly suitable especially for the large-scale preparation of arylmalonic acid dinitrile derivatives of formula I.

In the above definitions of the substituents of the compounds of formulae I and II, halogen is to be understood as fluorine, chlorine, bromine or iodine, preferably fluorine, chlorine or bromine.

The alkyl groups in the substituent definitions are, for example, methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, sec-butyl, isobutyl or tert-butyl, and the pentyl, hexyl, heptyl, octyl, nonyl, decyl, undecyl and dodecyl isomers.

Haloalkyl groups preferably have a chain length of from 1 to 6 carbon atoms. Haloalkyl is, for example, fluoromethyl, difluoromethyl, difluorochloromethyl, trifluoromethyl, chloromethyl, dichloromethyl, dichlorofluoromethyl, trichloromethyl, 2,2,2-trifluoroethyl, 2-fluoroethyl, 2-chloroethyl, 2,2-difluoroethyl, 2,2-dichloroethyl, 2,2,2-trichloroethyl or pentafluoroethyl, preferably trichloromethyl, difluorochloromethyl, difluoromethyl, trifluoromethyl or dichlorofluoromethyl.

Alkoxy groups preferably have a chain length of from 1 to 6 carbon atoms. Alkoxy is, for example, methoxy, ethoxy, n-propoxy, isopropoxy, n-butoxy, isobutoxy, sec-butoxy, tert-butoxy, or the pentyloxy and hexyloxy isomers; preferably methoxy, ethoxy or n-propoxy.

Haloalkoxy is, for example, fluoromethoxy, difluoromethoxy, trifluoromethoxy, 2,2,2-trifluoroethoxy, 1,1,2,2-tetrafluoroethoxy, 2-fluoroethoxy, 2-chloroethoxy or 2,2,2-trichloroethoxy.

Examples of alkenyl that may be mentioned are vinyl, allyl, methallyl, 1-methylvinyl, but-2-en-1-yl, pentenyl and 2-hexenyl, with preference being given to alkenyl radicals having a chain length of from 3 to 6 carbon atoms.

Examples of alkynyl that may be mentioned are ethynyl, propargyl, 1-methylpropargyl, 3-butylnyl, but-2-yn-1-yl, 2-methylbut-3-yn-2-yl, but-3-yn-2-yl, 1-pentylnyl, pent-4-yn-1-yl and 2-hexynyl, with preference being given to alkynyl radicals having a chain length of from 3 to 6 carbon atoms.

As haloalkenyl there come into consideration alkenyl groups substituted one or more times by halogen, halogen being in particular bromine or iodine and especially fluorine or chlorine, for example 2- and 3-fluoropropenyl, 2- and 3-chloropropenyl, 2- and 3-bromopropenyl, 2,2-difluoro-1-methylvinyl, 2,3,3-trifluoropropenyl, 3,3,3-trifluoropropenyl, 2,3,3-trichloropropenyl, 4,4,4-trifluoro-but-2-en-1-yl and 4,4,4-trichloro-but-2-en-1-yl. Of the alkenyl radicals mono-, di- or tri-substituted by halogen, preference is given to those having a chain length of from 3 to 6 carbon atoms. The alkenyl groups may be substituted by halogen at saturated or unsaturated carbon atoms.

Alkoxyalkyl groups preferably have from 1 to 6 carbon atoms. Alkoxyalkyl is, for example, methoxymethyl, methoxyethyl, ethoxymethyl, ethoxyethyl, n-propoxymethyl, n-propoxyethyl, isopropoxymethyl or isopropoxyethyl.

Haloalkoxy is, for example, fluoromethoxy, difluoromethoxy, trifluoromethoxy, 2,2,2-trifluoroethoxy, 1,1,2,2-tetrafluoroethoxy, 2-fluoroethoxy, 2-chloroethoxy or 2,2,2-trichloroethoxy.

Alkenyloxy is, for example, allyloxy, methallyloxy or but-2-en-1-yloxy.

As haloalkenyloxy there come into consideration alkenyloxy groups substituted one or more times by halogen, halogen being in particular bromine or iodine and especially fluorine or

chlorine, for example 2- and 3-fluoropropenyloxy, 2- and 3-chloropropenyloxy, 2- and 3-bromopropenyloxy, 2,3,3-trifluoropropenyloxy, 2,3,3-trichloropropenyloxy, 4,4,4-trifluorobut-2-en-1-yloxy and 4,4,4-trichlorobut-2-en-1-yloxy.

Alkynyloxy is, for example, propargyloxy or 1-methylpropargyloxy.

Suitable cycloalkyl substituents contain from 3 to 8 carbon atoms and are, for example, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl or cyclooctyl, each of which may be substituted one or more times by halogen, preferably fluorine, chlorine or bromine.

Alkylcarbonyl is especially acetyl or propionyl.

Alkoxy carbonyl is, for example, methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, n-propoxycarbonyl, isopropoxycarbonyl or the isomers of butoxycarbonyl, pentyloxycarbonyl and hexyloxycarbonyl; preferably methoxycarbonyl or ethoxycarbonyl.

Alkylthio groups preferably have a chain length of from 1 to 6 carbon atoms. Alkylthio is, for example, methylthio, ethylthio, propylthio, butylthio, pentylthio or hexylthio, or the branched isomers thereof; preferably methylthio or ethylthio.

Haloalkylthio is, for example, 2,2,2-trifluoroethylthio or 2,2,2-trichloroethylthio.

Alkylsulfinyl is, for example, methylsulfinyl, ethylsulfinyl, n-propylsulfinyl, isopropylsulfinyl, n-butylsulfinyl, isobutylsulfinyl, sec-butylsulfinyl or tert-butylsulfinyl; preferably methylsulfinyl or ethylsulfinyl.

Alkylsulfonyl is, for example, methylsulfonyl, ethylsulfonyl, n-propylsulfonyl, isopropylsulfonyl, n-butylsulfonyl, isobutylsulfonyl, sec-butylsulfonyl or tert-butylsulfonyl; preferably methylsulfonyl or ethylsulfonyl.

Alkylamino is, for example, methylamino, ethylamino, n-propylamino, isopropylamino or the butyl-, pentyl- and hexyl-amino isomers.

Dialkylamino is, for example, dimethylamino, methylethylamino, diethylamino, n-propylmethylamino, dibutylamino or diisopropylamino.

Alkylthioalkyl is, for example, methylthiomethyl, methylthioethyl, ethylthiomethyl, ethylthioethyl, n-propylthiomethyl, n-propylthioethyl, isopropylthiomethyl or isopropylthioethyl.

Phenyl and naphthyl in the definition of R_2 and phenoxy in the definition of R_1 , R_2 and R_3 may be in substituted form. The substituents may in that case be in the ortho-, meta- and/or para-positions, as desired, and additionally in the 5-, 6-, 7- and/or 8-positions of the naphthyl ring.

Examples of suitable 5- or 6-membered aromatic rings that contain 1 or 2 hetero atoms selected from the group nitrogen, oxygen and sulfur in the definition of R_0 and R_2 are pyrrolidyl, pyridyl, pyrimidyl, triazinyl, thiazolyl, triazolyl, thiadiazolyl, imidazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, pyrazinyl, furyl, thienyl, pyrazolyl, benzoxazolyl, benzothiazolyl, quinoxalyl, indolyl and quinolyl. These heteroaromatic rings may additionally be substituted.

Definitions corresponding to those given above may also be applied to the substituents in combined definitions, for example alkoxyalkoxy, alkylsulfonylamino, alkylaminosulfonyl, phenylalkyl, naphthylalkyl and heteroarylalkyl.

In the definitions of alkylcarbonyl and alkoxycarbonyl, the carbonyl carbon atom is not included in the lower and upper limits of the number of carbon atoms given in each particular case.

Preference is given to compounds of formula I wherein n is 0, 1 or 2; each R_0 , independently of any other(s), is halogen, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 haloalkyl, hydroxy, C_1 - C_6 alkoxy, nitro, amino, C_1 - C_6 alkylamino, di(C_1 - C_6 alkyl)amino, C_1 - C_6 alkylcarbonylamino, C_1 - C_6 alkylsulfonylamino, C_1 - C_6 alkylaminosulfonyl, C_1 - C_4 alkylcarbonyl, C_1 - C_6 alkoxycarbonyl or carboxy; and R_1 , R_2 and R_3 are each independently of the others hydrogen, halogen, C_1 - C_6 alkyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 alkynyl, C_3 - C_6 cycloalkyl, C_1 - C_6 haloalkyl, C_2 - C_6 haloalkenyl, C_2 - C_6 haloalkynyl, C_3 - C_6 halocycloalkyl, C_1 - C_6 alkoxy- C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkylthio- C_1 - C_6 alkyl, cyano, C_1 - C_4 alkylcarbonyl, C_1 - C_6 alkoxycarbonyl, hydroxy, C_1 - C_{10} alkoxy, C_3 - C_6 alkenyloxy, C_3 - C_6 alkynyloxy, C_1 - C_6 haloalkoxy, C_3 - C_6 haloalkenyloxy, C_1 - C_6 alkoxy- C_1 - C_6 alkoxy, mercapto, C_1 - C_6 alkylthio, C_1 - C_6 halo-

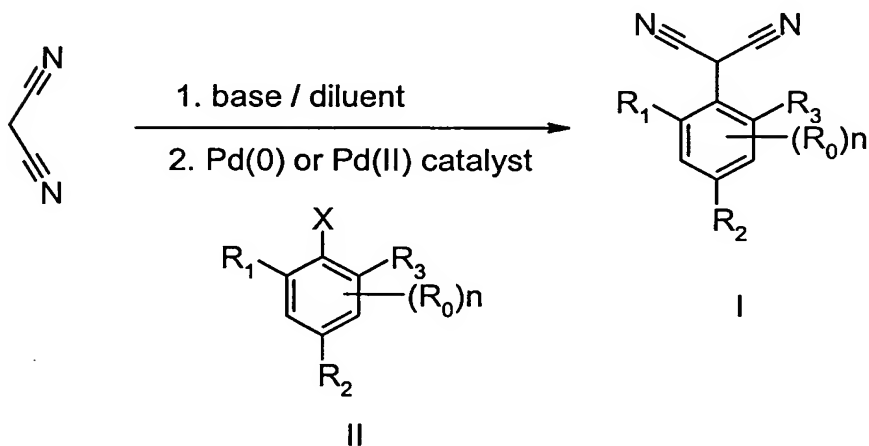
alkylthio, C₁-C₆alkylsulfinyl, C₁-C₆alkylsulfonyl, nitro, amino, C₁-C₄alkylamino or di(C₁-C₄-alkyl)amino.

Preference is given also to compounds of formula I wherein R₁, R₂ and R₃ are each independently of the others hydrogen, halogen, C₁-C₄alkyl, C₁-C₄haloalkyl, C₂-C₄alkenyl, C₂-C₄haloalkenyl, C₂-C₄alkynyl, C₃-C₆cycloalkyl, C₁-C₄alkylcarbonyl, C₁-C₆alkoxycarbonyl, hydroxy, C₁-C₄alkoxy, C₃- or C₄-alkenyloxy, C₃- or C₄-alkynyloxy, C₁-C₄haloalkoxy, nitro or amino.

Of special importance are compounds of formula I wherein n is 0 and R₁, R₂ and R₃ are each independently of the others C₁-C₄alkyl.

The preparation of compounds of formula I is illustrated in the following Reaction Scheme 1.

Reaction scheme 1



According to Reaction Scheme 1, the compounds of formula I are obtained from malonic acid dinitrile by reacting the latter in a first reaction step, in a suitable diluent, with a base at a temperature of from 0 to 250°C, preferably at a temperature of from 20 to 100°C, depending on the diluent. In a second reaction step, the C-C linking reaction is carried out by adding compounds of formula II and a palladium catalyst at a temperature of from 0 to 250°C, preferably from 90 to 150°C, depending on the diluent.

The leaving groups X suitable for the C-C linking reaction of the compound of formula II with malonic acid dinitrile in the presence of palladium catalysts are halogen; R₁₀S(O)₂O- wherein

R₁₀ is C₁-C₄alkyl, preferably methyl, C₁-C₄haloalkyl, preferably halomethyl or C₄F₉-(n), aryl, preferably phenyl, or phenyl substituted from one to three times by halogen, methyl or by halomethyl; and mono-, di- and tri-arylmethoxy.

The aryl radicals of the mono-, di- and tri-arylmethoxy groups are preferably phenyl radicals, which may be substituted, for example, from one to three times by methyl, the substituents preferably being in the 2-, 4- and/or 6-positions of the phenyl ring.

Examples of such leaving groups are methylsulfonyloxy (mesylate), trifluoromethylsulfonyloxy (triflate), p-tolylsulfonyloxy (tosylate), CF₃(CF₂)₃S(O)₂O- (nonaflate), diphenylmethoxy, di(methylphenyl)methoxy, triphenylmethoxy (trityl) and tri(methylphenyl)methoxy.

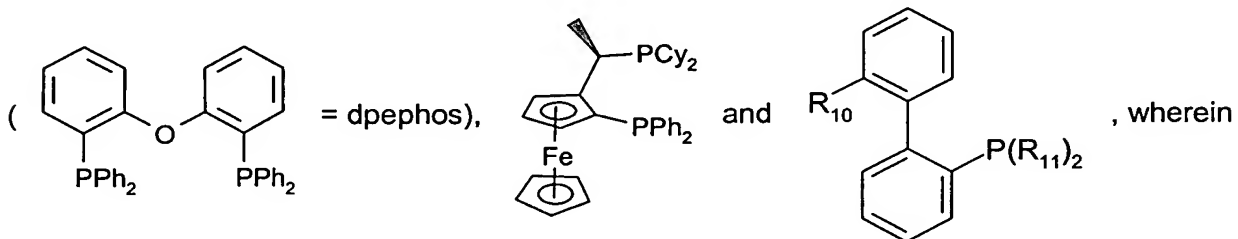
Leaving groups that are especially preferred are those wherein X is chlorine, bromine, iodine, CF₃S(O)₂O- (triflate), CF₃(CF₂)₃S(O)₂O- (nonaflate), p-tolyl-S(O)₂O- (tosylate), (C₆H₅)₂CHO-, (CH₃-C₆H₄)₂CHO-, (C₆H₅)₃CO- (trityl) or (CH₃-C₆H₄)₃CO-. Among those, preference is given more especially to groups wherein X is chlorine, bromine or iodine.

The palladium catalysts that come into consideration for the C-C linking reaction of the compound of formula II with the malonic acid dinitrile anion are generally palladium(II) or palladium(0) complexes, for example palladium(II) dihalides, palladium(II) acetate, palladium(II) sulfate, bis(triphenylphosphine)palladium(II) dichloride, bis(tricyclopentylphosphine)palladium(II) dichloride, bis(tricyclohexylphosphine)palladium(II) dichloride, bis(dibenzylideneacetone)palladium(0) or tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0).

In an especially advantageous variant of the process according to the invention, the palladium catalyst can also be prepared *in situ* from palladium(II) or palladium(0) compounds by complexing with the desired ligands, for example by placing the palladium(II) salt that is to be complexed, for example palladium(II) dichloride (PdCl₂) or palladium(II) acetate (Pd(OAc)₂), together with the desired ligand, for example triphenylphosphine (PPh₃) or tricyclohexylphosphine (PCy₃), together with the selected diluent, malonic acid dinitrile and base. Palladium(II) dichloride can be used as an inexpensive palladium salt advantageously also in the form of a 20% PdCl₂ solution in concentrated hydrochloric acid. The desired ligand is advantageously added to the reaction medium in an excess of up to 10 mol in relation to the palladium salt. By heating the reaction medium, there is then formed *in situ*

the palladium(II) or palladium(0) complex desired for the C-C coupling reaction, which complex then initiates the C-C coupling reaction.

Examples of ligands suitable for palladium(II) and palladium(0) complexes are trimethylphosphine, triethylphosphine, tris(tert-butyl)phosphine, tricyclopentylphosphine, tricyclohexylphosphine (PCy_3), tri(methylcyclohexyl)phosphine, methyl(tetramethylene)phosphine, tert-butyl(pentamethylene)phosphine, triphenylphosphine (PPh_3), tri(methylphenyl)phosphine, 1,2-diphenylphosphinecyclohexane, 1,2-diphenylphosphinecyclopentane, 2,2'-(diphenylphosphine)-biphenyl, 1,2-bis(diphenylphosphine)ethane, 1,3-bis(diphenylphosphine)propane, 1,4-bis(diphenylphosphine)butane, 3,4-bis(diphenylphosphine)pyrrolidine, 2,2'-(diphenylphosphine)-binaphthyl (Binap), 1,1'-bis(diphenylphosphine)ferrocene, 1,1'-bis(di-tert-butylphosphine)ferrocene, diphenyl ether bisdiphenylphosphine



R_{10} is hydrogen or dimethylamino and R_{11} is cyclohexyl or tert-butyl.

Such palladium catalysts are used in an amount of from 0.001 to 100 mol%, especially in an amount of from 0.01 to 10 mol%, and more especially in an amount of from 0.1 to 1 mol%, based on the compound of formula II.

Diluents suitable for the formation of the malonic acid dinitrile anion (Step 1) in Reaction Scheme 1) and also for the palladium-catalysed C-C linking reaction with the compound of formula II (Step 2) in Reaction Scheme 1) are aliphatic, cycloaliphatic and aromatic hydrocarbons, for example pentane, hexane, petroleum ether, cyclohexane, methylcyclohexane, benzene, toluene or xylenes, aliphatic halohydrocarbons, for example methylene chloride, chloroform or di- or tetra-chloroethane, nitriles, for example acetonitrile, propionitrile or benzonitrile, ethers, for example diethyl ether, dibutyl ether, tert-butyl methyl ether, ethylene glycol dimethyl ether, ethylene glycol diethyl ether, diethylene glycol dimethyl ether, tetrahydrofuran or dioxane, alcohols, for example methanol, ethanol, propanol, butanol, ethylene glycol, diethylene glycol, ethylene glycol monomethyl or monoethyl ether or

diethylene glycol monomethyl or monoethyl ether, ketones, for example acetone or methyl isobutyl ketone, esters or lactones, for example ethyl or methyl acetate or valerolactone, N-substituted lactams, for example N-methylpyrrolidone (NMP), amides, for example N,N-dimethylformamide (DMF) or dimethylacetamide (DMA), acyclic ureas, for example N,N'-dimethylethyleneurea (DMI), sulfoxides, for example dimethyl sulfoxide, or mixtures of such diluents. Of those, special preference is given to aromatic hydrocarbons, dimethyl sulfoxide, N-substituted lactams, amides and acyclic ureas. N-methylpyrrolidone is more especially preferred.

Also suitable as a diluent is water, where appropriate in admixture with one of the above-mentioned diluents.

For the preparation of the malonic acid dinitrile anion there come into consideration, in accordance with the invention, the hydroxides of metals. The metals can be main-group or sub-group metals that are preferably mono-, di- or tri-valent, such as iron and zinc. However, preference is given to the metals from main groups 1 to 3 of the Periodic Table of the Elements, such as sodium, potassium, calcium and aluminium.

In particular, there come into consideration the hydroxides of alkali metals and of alkaline earth metals, especially sodium hydroxide.

It is also possible to use mixtures of such hydroxides.

The base is used preferably in equivalent amounts or in an excess of from 2 to 10 equivalents in relation to malonic acid dinitrile.

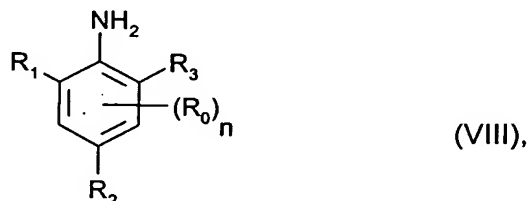
The formation of the malonic acid dinitrile anion and reaction thereof with the compound of formula II in the presence of the palladium catalyst is advantageously carried out at reaction temperatures of from 0° to 250°C, preferably at temperatures of from 50° to 200°C, depending on the reaction medium used and the reaction pressure.

If appropriate, the C-C coupling reaction of the malonic acid dinitrile anion with a compound of formula II can be carried out at elevated pressure, preferably at from 1.1 to 10 bar. Such a procedure, carried out in a closed system under elevated pressure, is suitable especially for

reactions at temperatures that are above the boiling temperature of the solvent employed, for example at a temperature of 140°C in the case of toluene.

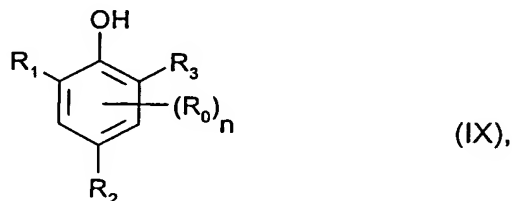
In view of the very small amount of palladium catalyst (readily decomposable) used for the C-C linking reaction, the catalyst is advantageously metered into the reaction mixture under an inert gas atmosphere and at the very end of the addition sequence of reagents (Step 2) in Reaction Scheme 1).

The compounds of formula II wherein X is, for example, halogen, are known or can be prepared according to known methods, for example a Sandmeyer reaction, from the appropriately substituted anilines of formula VIII



wherein R_0 , R_1 , R_2 , R_3 and n are as defined for formula I, *via* the corresponding diazonium salts.

The compounds of formula II wherein X is, for example, $R_{10}S(O)_2O-$ or mono-, di- or tri-arylmethoxy, can be prepared according to standard methods from the corresponding phenols of formula IX



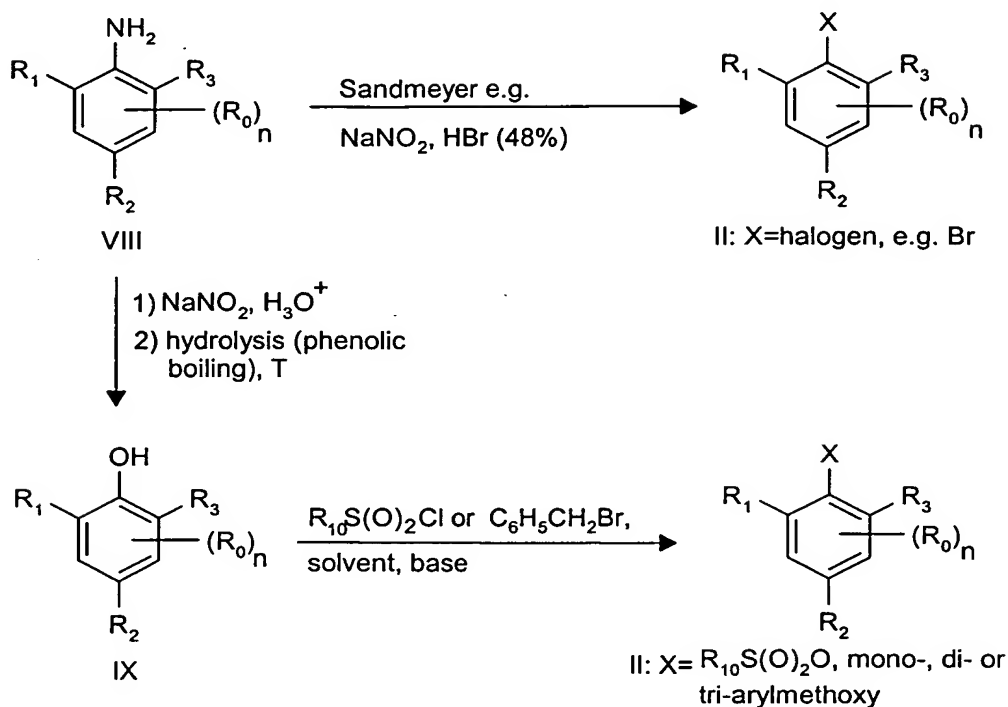
wherein R_0 , R_1 , R_2 , R_3 and n are as defined.

The substituted anilines of formula VIII are either known or can be prepared according to known methods, as described, for example, in EP-A-0 362 667, by the alkylation of anilines using olefins.

Similarly, the substituted phenols of formula IX are either known or can be prepared, for example, from the corresponding anilines of formula VIII or the diazonium salts thereof by so-called "phenolic boiling".

The following Reaction Scheme 2 illustrates possible processes for the preparation of compounds of formula II.

Reaction Scheme 2



The substituted aryl dinitriles of formula I are used especially as intermediates in the preparation of substituted 3-hydroxy-4-aryl-5-oxopyrazoline derivatives, which are known, for example, as herbicides from WO 99/47525.

The following Examples illustrate the invention further. They do not limit the invention.

Preparation Examples:

Example P1: Preparation of 2-(2,6-diethyl-4-methylphenyl)malonic acid dinitrile

Under a nitrogen atmosphere, 13.9 g of malonic acid dinitrile are added at normal pressure and room temperature to 20.4 g of pulverulent sodium hydroxide in 240 g of 1-methyl-2-pyrrolidone. After the addition of 45.5 g of 2-bromo-1,3-diethyl-5-methylbenzene, the reaction mixture is heated to 125°C with stirring. At that temperature, a mixture of 1.3 g of triphenylphosphine, 1.06 g of a commercially available palladium(II) chloride solution in

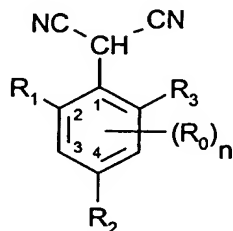
concentrated hydrochloric acid (20% Pd content corresponding to 0.354 g of Pd(II) chloride and 0.708 g of concentrated hydrochloric acid) and 97.6 g of 1-methyl-2-pyrrolidone is added. Stirring is carried out for a further 3 hours at from 125 to 130°C, and 283 g of diluent are distilled off at reduced pressure (from 17 to 100 mbar). After cooling to room temperature, the reaction mixture is added to 70 g of water. Following the addition of 38 g of concentrated hydrochloric acid (a pH value of less than 5 is then established), the precipitated solid is filtered off and washed with 60 g of water. After drying, 42.4 g of 2-(2,6-diethyl-4-methylphenyl)malonic acid dinitrile having a melting point of from 74 to 78°C are obtained.

Example P2: Preparation of 2-(2,6-diethyl-4-methylphenyl)malonic acid dinitrile

Under a nitrogen atmosphere, 14.2 g of malonic acid dinitrile are added at normal pressure and room temperature to a mixture of 48 g of a 50% aqueous solution of sodium hydroxide and 300 g of 1-methyl-2-pyrrolidone. The reaction mixture is heated to from 60 to 100°C, and 98 g of diluent are distilled off under reduced pressure (from 25 to 30 mbar). Under a nitrogen atmosphere, 45.5 g of 2-bromo-1,3-diethyl-5-methylbenzene are added at normal pressure. The reaction mixture is then heated to 130°C with stirring. At that temperature, a mixture of 0.26 g of triphenylphosphine, 0.2 g of a commercially available palladium(II) chloride solution in concentrated hydrochloric acid (20% Pd content corresponding to 0.071 g of Pd(II) chloride and 0.142 g of concentrated hydrochloric acid) and 19.5 g of 1-methyl-2-pyrrolidone is added. The mixture is stirred at from 125 to 130°C for a further 3 hours and then 199 g of diluent are distilled off at reduced pressure (from 20 to 25 mbar) at from 90 to 100°C. After cooling to room temperature, the reaction mixture is added to 126 g of water. 4.5 g of Hyflo are added thereto, and the mixture is stirred for 30 minutes at 40°C before being filtered. The filter cake is washed with 114 g of water. Following the addition of 45 g of 32% hydrochloric acid to the filtrate (a pH value of less than 5 is then established), the precipitated solid is filtered off and washed with 120 g of water. After drying, 42.8 g of 2-(2,6-diethyl-4-methylphenyl)malonic acid dinitrile having a melting point of from 79 to 82°C are obtained.

Patent Claims:

1. A process for the preparation of a compound of formula I



(I),

wherein

each R₀, independently of any other(s), is halogen, C₁-C₆alkyl, C₂-C₆alkenyl, C₂-C₆alkynyl, C₁-C₆haloalkyl, cyano-C₁-C₆alkyl, C₂-C₆haloalkenyl, cyano-C₂-C₆alkenyl, C₂-C₆haloalkynyl, cyano-C₂-C₆alkynyl, hydroxy, hydroxy-C₁-C₆alkyl, C₁-C₆alkoxy, nitro, amino, C₁-C₆alkylamino, di(C₁-C₆alkyl)amino, C₁-C₆alkylcarbonylamino, C₁-C₆alkylsulfonylamino, C₁-C₆alkylamino-sulfonyl, C₁-C₆alkylcarbonyl, C₁-C₆alkylcarbonyl-C₁-C₆alkyl, C₁-C₆alkoxycarbonyl-C₁-C₆alkyl, C₁-C₆alkylcarbonyl-C₂-C₆alkenyl, C₁-C₆alkoxycarbonyl, C₁-C₆alkoxycarbonyl-C₂-C₆alkenyl, C₁-C₆alkylcarbonyl-C₂-C₆alkynyl, C₁-C₆alkoxycarbonyl-C₂-C₆alkynyl, cyano, carboxy, phenyl or an aromatic ring containing 1 or 2 hetero atoms selected from the group nitrogen, oxygen and sulfur, wherein the latter two aromatic rings may be substituted by C₁-C₃alkyl, C₁-C₃haloalkyl, C₁-C₃alkoxy, C₁-C₃haloalkoxy, halogen, cyano or by nitro; or

R₀, together with the adjacent substituents R₁, R₂ and R₃, forms a saturated or unsaturated C₃-C₆hydrocarbon bridge that may be interrupted by 1 or 2 hetero atoms selected from the group nitrogen, oxygen and sulfur and/or substituted by C₁-C₄alkyl;

R₁, R₂ and R₃ are each independently of the others hydrogen, halogen, C₁-C₆alkyl, C₂-C₆alkenyl, C₂-C₆alkynyl, C₃-C₆cycloalkyl, C₁-C₆haloalkyl, C₂-C₆haloalkenyl, C₁-C₆alkoxy-carbonyl-C₂-C₆alkenyl, C₁-C₆alkylcarbonyl-C₂-C₆alkenyl, cyano-C₂-C₆alkenyl, nitro-C₂-C₆alkenyl, C₂-C₆haloalkynyl, C₁-C₆alkoxycarbonyl-C₂-C₆alkynyl, C₁-C₆alkylcarbonyl-C₂-C₆alkynyl, cyano-C₂-C₆alkynyl, nitro-C₂-C₆alkynyl, C₃-C₆halocycloalkyl, hydroxy-C₁-C₆alkyl, C₁-C₆alkoxy-C₁-C₆alkyl, C₁-C₆alkylthio-C₁-C₆alkyl, cyano, C₁-C₄alkylcarbonyl, C₁-C₆alkoxy-carbonyl, hydroxy, C₁-C₁₀alkoxy, C₃-C₆alkenyloxy, C₃-C₆alkynyloxy, C₁-C₆haloalkoxy, C₃-C₆haloalkenyloxy, C₁-C₆alkoxy-C₁-C₆alkoxy, mercapto, C₁-C₆alkylthio, C₁-C₆haloalkylthio, C₁-C₆alkylsulfinyl, C₁-C₆alkylsulfonyl, nitro, amino, C₁-C₆alkylamino, di(C₁-C₆alkyl)amino or

phenoxy, wherein the phenyl ring may be substituted by C₁-C₃alkyl, C₁-C₃haloalkyl, C₁-C₃alkoxy, C₁-C₃haloalkoxy, halogen, cyano or by nitro;

R₂ may additionally be phenyl, naphthyl or a 5- or 6-membered aromatic ring that may contain 1 or 2 hetero atoms selected from the group nitrogen, oxygen and sulfur, wherein the phenyl ring, the naphthyl ring and the 5- or 6-membered aromatic ring may be substituted by halogen, C₃-C₈cycloalkyl, hydroxy, mercapto, amino, cyano, nitro or by formyl; and/or

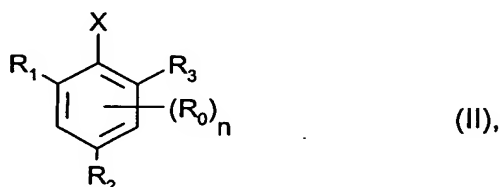
the phenyl ring, the naphthyl ring and the 5- or 6-membered aromatic ring may be substituted by C₁-C₆alkyl, C₁-C₆alkoxy, hydroxy-C₁-C₆alkyl, C₁-C₆alkoxy-C₁-C₆alkyl, C₁-C₆alkoxy-C₁-C₆alkoxy, C₁-C₆alkylcarbonyl, C₁-C₆alkylthio, C₁-C₆alkylsulfinyl, C₁-C₆alkylsulfonyl, mono-C₁-C₆alkylamino, di-C₁-C₆alkylamino, C₁-C₆alkylcarbonylamino, C₁-C₆alkylcarbonyl-(C₁-C₆alkyl)amino, C₂-C₆alkenyl, C₃-C₆alkenyloxy, hydroxy-C₃-C₆alkenyl, C₁-C₆alkoxy-C₂-C₆alkenyl, C₁-C₆alkoxy-C₃-C₆alkenyloxy, C₂-C₆alkenylcarbonyl, C₂-C₆alkenylthio, C₂-C₆alkenylsulfinyl, C₂-C₆alkenylsulfonyl, mono- or di-C₂-C₆alkenylamino, C₁-C₆alkyl(C₃-C₆alkenyl)amino, C₂-C₆alkenylcarbonylamino, C₂-C₆alkenylcarbonyl(C₁-C₆alkyl)amino, C₂-C₆alkynyl, C₃-C₆alkynyloxy, hydroxy-C₃-C₆alkynyl, C₁-C₆alkoxy-C₃-C₆alkynyl, C₁-C₆alkoxy-C₄-C₆alkynyloxy, C₂-C₆alkynylcarbonyl, C₂-C₆alkynylthio, C₂-C₆alkynylsulfinyl, C₂-C₆alkynylsulfonyl, mono- or di-C₃-C₆alkynylamino, C₁-C₆alkyl(C₃-C₆alkynyl)amino, C₂-C₆alkynylcarbonylamino or by C₂-C₆alkynylcarbonyl(C₁-C₆alkyl)amino; and/or

the phenyl ring, the naphthyl ring and the 5- or 6-membered aromatic ring may be substituted by halo-substituted C₁-C₆alkyl, C₁-C₆alkoxy, hydroxy-C₁-C₆alkyl, C₁-C₆alkoxy-C₁-C₆alkyl, C₁-C₆alkoxy-C₁-C₆alkoxy, C₁-C₆alkylcarbonyl, C₁-C₆alkylthio, C₁-C₆alkylsulfinyl, C₁-C₆alkylsulfonyl, mono-C₁-C₆alkylamino, di-C₁-C₆alkylamino, C₁-C₆alkylcarbonylamino, C₁-C₆alkylcarbonyl(C₁-C₆alkyl)amino, C₂-C₆alkenyl, C₃-C₆alkenyloxy, hydroxy-C₃-C₆alkenyl, C₁-C₆alkoxy-C₂-C₆alkenyl, C₁-C₆alkoxy-C₃-C₆alkenyloxy, C₂-C₆alkenylcarbonyl, C₂-C₆alkenylthio, C₂-C₆alkenylsulfinyl, C₂-C₆alkenylsulfonyl, mono- or di-C₂-C₆alkenylamino, C₁-C₆alkyl-(C₃-C₆alkenyl)amino, C₂-C₆alkenylcarbonylamino, C₂-C₆alkenylcarbonyl(C₁-C₆alkyl)amino, C₂-C₆alkynyl, C₃-C₆alkynyloxy, hydroxy-C₃-C₆alkynyl, C₁-C₆alkoxy-C₃-C₆alkynyl, C₁-C₆alkoxy-C₄-C₆alkynyloxy, C₂-C₆alkynylcarbonyl, C₂-C₆alkynylthio, C₂-C₆alkynylsulfinyl, C₂-C₆alkynylsulfonyl, mono- or di-C₃-C₆alkynylamino, C₁-C₆alkyl(C₃-C₆alkynyl)amino, C₂-C₆alkynylcarbonylamino or C₂-C₆alkynylcarbonyl(C₁-C₆alkyl)amino; and/or

the phenyl ring, the naphthyl ring and the 5- or 6-membered aromatic ring may be substituted by a radical of formula COOR₅₀, CONR₅₁, SO₂NR₅₃R₅₄ or SO₂OR₅₅, wherein R₅₀, R₅₁, R₅₂, R₅₃, R₅₄ and R₅₅ are each independently of the others C₁-C₆alkyl, C₂-C₆alkenyl or

C₃-C₆alkynyl or halo-, hydroxy-, alkoxy-, mercapto-, amino-, cyano-, nitro-, alkylthio-, alkylsulfinyl- or alkylsulfonyl-substituted C₁-C₆alkyl, C₂-C₆alkenyl or C₃-C₆alkynyl; and n is 0, 1 or 2,

by reaction of a compound of formula II



wherein

R₀, R₁, R₂, R₃ and n are as defined and X is a leaving group, with malonic acid dinitrile in an inert diluent in the presence of a palladium catalyst and a base, which process comprises using as the base a hydroxide of a metal.

2. A process according to claim 1, wherein, in the compound of formula II, X is halogen; R₁₀S(O)₂O- wherein R₁₀ is methyl, halomethyl, C₄F₉-(n), phenyl or phenyl substituted from one to three times by halogen, methyl or by halomethyl; or is mono-, di- or tri-arylmethoxy.

3. A process according to claim 2, wherein X is chlorine, bromine, iodine, CF₃S(O)₂O- (triflate), CF₃(CF₂)₃S(O)₂O- (nonaflate), p-tolyl-S(O)₂O- (tosylate), (C₆H₅)₂CHO-, (CH₃-C₆H₄)₂CHO-, (C₆H₅)₃CO- (trityl) or (CH₃-C₆H₄)₃CO-.

4. A process according to claim 3, wherein X is chlorine, bromine or iodine.

5. A process according to claim 4, wherein as palladium catalyst there is used a palladium(II) dihalide, palladium(II) acetate, palladium(II) sulfate, bis(triphenylphosphine)palladium(II) dichloride, bis(tricyclopentylphosphine)palladium(II) dichloride, bis(tricyclohexylphosphine)palladium(II) dichloride, bis(dibenzylideneacetone)palladium(0) or tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0).

6. A process according to claim 1, wherein the palladium catalyst is prepared *in situ* from palladium(II) or palladium(0) compounds by complexing with the desired phosphine ligands.

7. A process according to claim 1, wherein the palladium catalyst is used in an amount of from 0.001 to 100 mol%, especially from 0.01 to 10 mol% and more especially from 0.1 to 1 mol%, based on the compound of formula II.

8. A process according to claim 1, wherein as diluent there is used an aliphatic, cycloaliphatic or aromatic hydrocarbon, an aliphatic halohydrocarbon, a nitrile, an ether, an alcohol, a ketone, an ester or a lactone, an N-substituted lactam, an amide, an acyclic urea, a sulfoxide or water or a mixture of those diluents.

9. A process according to claim 8, wherein an aromatic hydrocarbon, an ether or dimethyl sulfoxide is used.

10. A process according to claim 1, wherein as base there is used a hydroxide of an alkali metal or of an alkaline earth metal, or a mixture of such hydroxides.

11. A process according to claim 10, wherein sodium hydroxide is used as the base.

12. A process according to claim 10, wherein the base is used in an equivalent amount or in an excess of from 2 to 10 equivalents in relation to malonic acid dinitrile.

13. A process according to claim 1, wherein the reaction is carried out at a temperature of from 0° to 250°C.

14. A process according to claim 1, wherein the reaction of the malonic acid dinitrile with a compound of formula II is carried out at elevated pressure.

Abstract:

Phenylmalonic acid dinitriles are prepared by reaction of, for example, phenyl halides with malonic dinitrile in the presence of palladium catalysts and bases.

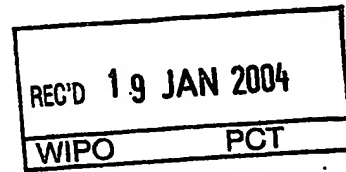


02 JUN 2003

10/537408

PCT/EP 03/13716

**SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
CONFÉDÉRATION SUISSE
CONFEDERAZIONE SVIZZERA**



Bescheinigung

Die beiliegenden Akten stimmen mit den ursprünglichen technischen Unterlagen des auf der nächsten Seite bezeichneten Patentgesuches für die Schweiz und Liechtenstein überein. Die Schweiz und das Fürstentum Liechtenstein bilden ein einheitliches Schutzgebiet. Der Schutz kann deshalb nur für beide Länder gemeinsam beantragt werden.

Attestation

Les documents ci-joints sont conformes aux pièces techniques originales de la demande de brevet pour la Suisse et le Liechtenstein spécifiée à la page suivante. La Suisse et la Principauté de Liechtenstein constituent un territoire unitaire de protection. La protection ne peut donc être revendiquée que pour l'ensemble des deux Etats.

Attestazione

I documenti allegati sono conformi agli atti tecnici originali della domanda di brevetto per la Svizzera e il Liechtenstein specificata nella pagina seguente. La Svizzera e il Principato di Liechtenstein formano un unico territorio di protezione. La protezione può dunque essere rivendicata solamente per l'insieme dei due Stati.

Bern, 12 SEP. 2003

Eidgenössisches Institut für Geistiges Eigentum
Institut Fédéral de la Propriété Intellectuelle
Istituto Federale della Proprietà Intellettuale

Patentverfahren
Administration des brevets
Amministrazione dei brevetti


Heinz Jenni

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

Patentgesuch Nr. 2002 2057/02

HINTERLEGUNGSBESCHEINIGUNG (Art. 46 Abs. 5 PatV)

Das Eidgenössische Institut für Geistiges Eigentum bescheinigt den Eingang des unten näher bezeichneten schweizerischen Patentgesuches.

Titel:

Verfahren zur Herstellung von Phenylmalonsäuredinitrilen.

Patentbewerber:

Syngenta Participations AG
Schwarzwaldallee 215
4058 Basel

Anmeldedatum: 05.12.2002

Voraussichtliche Klassen: C07C, C07D

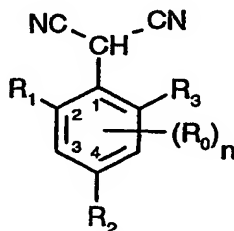
Verfahren zur Herstellung von Phenylmalonsäuredinitrilen

Die vorliegende Erfindung betrifft ein neues Verfahren zur Herstellung von Phenylmalonsäuredinitrilen.

In Chem. Commun. 1984, 932, JP-A-60 197 650 und WO 00/78712 werden Synthesen von Arylmalondinitrilen durch C-C-Verknüpfung von unsubstituierten und substituierten Arylhalogeniden mit Malondinitril beschrieben. Die Synthesen werden in Gegenwart von Palladiumkatalysatoren und starken Basen in inerten Lösungsmitteln ausgeführt. Als Basen werden vor allem Alkalimetallhydride und -alkoholate beschrieben.

Ueberraschenderweise wurde nun gefunden, dass die C-C-Verknüpfung von Malonsäuredinitril mit ein- bis mehrfach substituierten Phenylderivaten in guter Ausbeute und Reinheit der darzustellenden Phenylmalonsäuredinitrile durchführbar ist; wenn an Stelle der im Stand der Technik erwähnten Basen ein Hydroxid eines Metalls eingesetzt wird.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist somit ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I



(I),

worin

R_0 unabhängig voneinander Halogen, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$, $\text{C}_2\text{-C}_6\text{-Alkenyl}$, $\text{C}_2\text{-C}_6\text{-Alkinyl}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Halogenalkyl}$, Cyano- $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-alkyl}$, $\text{C}_2\text{-C}_6\text{-Halogenalkenyl}$, Cyano- $\text{C}_2\text{-C}_6\text{-alkenyl}$, $\text{C}_2\text{-C}_6\text{-Halogenalkinyl}$, Cyano- $\text{C}_2\text{-C}_6\text{-alkinyl}$, Hydroxy, Hydroxy- $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-alkyl}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkoxy}$, Nitro,

Amino, C₁-C₆-Alkylamino, Di-(C₁-C₆-alkyl)-amino, C₁-C₆-Alkylcarbonylamino, C₁-C₆-Alkylsulfonylamino, C₁-C₆-Alkylaminosulfonyl, C₁-C₆-Alkylcarbonyl, C₁-C₆-Alkylcarbonyl-C₁-C₆-alkyl, C₁-C₆-Alkoxy-carbonyl-C₁-C₆-alkyl, C₁-C₆-Alkylcarbonyl-C₂-C₆-alkenyl, C₁-C₆-Alkoxy-carbonyl, C₁-C₆-Alkoxy-carbonyl-C₂-C₆-alkenyl, C₁-C₆-Alkylcarbonyl-C₂-C₆-alkinyl, C₁-C₆-Alkoxy-carbonyl-C₂-C₆-alkinyl, Cyano, Carboxyl, Phenyl oder ein aromatischer Ring, der 1 oder 2 Heteroatome ausgewählt aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthält, wobei die letzten beiden aromatischen Ringe durch C₁-C₃-Alkyl, C₁-C₃-Halogenalkyl, C₁-C₃-Alkoxy, C₁-C₃-Halogenalkoxy, Halogen, Cyano oder Nitro substituiert sein können, bedeuten; oder

R₀ zusammen mit den benachbarten Substituenten R₁, R₂ und R₃ eine gesättigte oder ungesättigte C₃-C₆-Kohlenwasserstoffbrücke bilden, welche durch 1 oder 2 Heteroatome ausgewählt aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel unterbrochen und/oder durch C₁-C₄-Alkyl substituiert sein kann;

R₁, R₂ und R₃ unabhängig voneinander Wasserstoff, Halogen, C₁-C₆-Alkyl, C₂-C₆-Alkenyl, C₂-C₆-Alkinyl, C₃-C₆-Cycloalkyl, C₁-C₆-Halogenalkyl, C₂-C₆-Halogenalkenyl, C₁-C₆-Alkoxy-carbonyl-C₂-C₆-alkenyl, C₁-C₆-Alkylcarbonyl-C₂-C₆-alkenyl, Cyano-C₂-C₆-alkenyl, Nitro-C₂-C₆-alkenyl, C₂-C₆-Halogenalkinyl, C₁-C₆-Alkoxy-carbonyl-C₂-C₆-alkinyl, C₁-C₆-Alkylcarbonyl-C₂-C₆-alkinyl, Cyano-C₂-C₆-alkinyl, Nitro-C₂-C₆-alkinyl, C₃-C₆-Halogen-cycloalkyl, Hydroxy-C₁-C₆-alkyl, C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₆-alkyl, C₁-C₆-Alkylthio-C₁-C₆-alkyl, Cyano, C₁-C₄-Alkylcarbonyl, C₁-C₆-Alkoxy-carbonyl, Hydroxy, C₁-C₁₀-Alkoxy, C₃-C₆-Alkenyloxy, C₃-C₆-Alkinyloxy, C₁-C₆-Halogenalkoxy, C₃-C₆-Halogenalkenyloxy, C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₆-alkoxy, Mercapto, C₁-C₆-Alkylthio, C₁-C₆-Halogenalkylthio, C₁-C₆-Alkylsulfinyl, C₁-C₆-Alkylsulfonyl, Nitro, Amino, C₁-C₆-Alkylamino, Di-(C₁-C₆-alkyl)amino oder Phenoxy, wobei der Phenylring durch C₁-C₃-Alkyl, C₁-C₃-Halogenalkyl, C₁-C₃-Alkoxy, C₁-C₃-Halogenalkoxy, Halogen, Cyano oder Nitro substituiert sein kann, bedeuten;

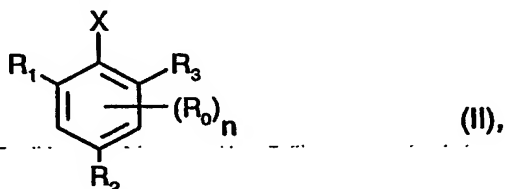
R₂ zusätzlich Phenyl, Naphthyl oder ein 5- oder 6-gliedriger aromatischer Ring ist, der 1 oder 2 Heteroatome ausgewählt aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthalten kann, wobei der Phenylring, der Naphthylring und der 5- oder 6-gliedrige aromatische Ring durch Halogen, C₃-C₈-Cycloalkyl, Hydroxy, Mercapto, Amino, Cyano, Nitro oder Formyl substituiert sein können; und/oder

der Phenylring, der Naphthylring und der 5- oder 6-gliedrige aromatische Ring durch C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, Hydroxy-C₁-C₆-alkyl, C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₆-alkyl, C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₆-alkoxy, C₁-C₆-Alkylcarbonyl, C₁-C₆-Alkylthio, C₁-C₆-Alkylsulfinyl, C₁-C₆-Alkylsulfonyl, mono-C₁-C₆-Alkylamino, di-C₁-C₆-Alkylamino, C₁-C₆-Alkylcarbonylamino, C₁-C₆-Alkylcarbonyl(C₁-C₆-Alkyl)amino, C₂-C₆-Alkenyl, C₃-C₆-Alkenyloxy, Hydroxy-C₃-C₆-alkenyl, C₁-C₆-Alkoxy-C₂-C₆-alkenyl, C₁-C₆-Alkoxy-C₃-C₆-alkenyloxy, C₂-C₆-Alkenylcarbonyl, C₂-C₆-Alkenylthio, C₂-C₆-Alkenylsulfinyl, C₂-C₆-Alkenylsulfonyl, mono- oder di-C₂-C₆-Alkenylamino, C₁-C₆-Alkyl(C₃-C₆-Alkenyl)amino, C₂-C₆-Alkenylcarbonylamino, C₂-C₆-Alkenylcarbonyl(C₁-C₆-Alkyl)amino, C₂-C₆-Alkynyl, C₃-C₆-Alkinyloxy, Hydroxy-C₃-C₆-alkynyl, C₁-C₆-Alkoxy-C₃-C₆-alkynyl, C₁-C₆-Alkoxy-C₄-C₆-alkinyloxy, C₂-C₆-Alkynylcarbonyl, C₂-C₆-Alkynylthio, C₂-C₆-Alkynylsulfinyl, C₂-C₆-Alkynylsulfonyl, mono- oder di-C₃-C₆-Alkynylamino, C₁-C₆-Alkyl(C₃-C₆-Alkynyl)amino, C₂-C₆-Alkynylcarbonylamino oder C₂-C₆-Alkynylcarbonyl(C₁-C₆-Alkyl)amino substituiert sein können; und/oder

der Phenylring, der Naphthylring und der 5- oder 6-gliedrige aromatische Ring durch Halogen substituiertes C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, Hydroxy-C₁-C₆-alkyl, C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₆-alkyl, C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₆-alkoxy, C₁-C₆-Alkylcarbonyl, C₁-C₆-Alkylthio, C₁-C₆-Alkylsulfinyl, C₁-C₆-Alkylsulfonyl, mono-C₁-C₆-Alkylamino, di-C₁-C₆-Alkylamino, C₁-C₆-Alkylcarbonylamino, C₁-C₆-Alkylcarbonyl(C₁-C₆-Alkyl)amino, C₂-C₆-Alkenyl, C₃-C₆-Alkenyloxy, Hydroxy-C₃-C₆-alkenyl, C₁-C₆-Alkoxy-C₂-C₆-alkenyl, C₁-C₆-Alkoxy-C₃-C₆-alkenyloxy, C₂-C₆-Alkenylcarbonyl, C₂-C₆-Alkenylthio, C₂-C₆-Alkenylsulfinyl, C₂-C₆-Alkenylsulfonyl, mono- oder di-C₂-C₆-Alkenylamino, C₁-C₆-Alkyl(C₃-C₆-Alkenyl)amino, C₂-C₆-Alkenylcarbonylamino, C₂-C₆-Alkenylcarbonyl(C₁-C₆-Alkyl)amino, C₂-C₆-Alkynyl, C₃-C₆-Alkinyloxy, Hydroxy-C₃-C₆-alkynyl, C₁-C₆-Alkoxy-C₃-C₆-alkynyl, C₁-C₆-Alkoxy-C₄-C₆-alkinyloxy, C₂-C₆-Alkynylcarbonyl, C₂-C₆-Alkynylthio, C₂-C₆-Alkynylsulfinyl, C₂-C₆-Alkynylsulfonyl, mono- oder di-C₃-C₆-Alkynylamino, C₁-C₆-Alkyl(C₃-C₆-Alkynyl)amino, C₂-C₆-Alkynylcarbonylamino oder C₂-C₆-Alkynylcarbonyl(C₁-C₆-Alkyl)amino substituiert sein können; und/oder

der Phenylring, der Naphthylring und der 5- oder 6-gliedrige aromatische Ring durch einen Rest der Formel COOR₅₀, CONR₅₁, SO₂NR₅₃R₅₄ oder SO₂OR₅₅ substituiert sein können, worin R₅₀, R₅₁, R₅₂, R₅₃, R₅₄ und R₅₅ unabhängig voneinander C₁-C₆-Alkyl, C₂-C₆-Alkenyl oder C₃-C₆-Alkynyl oder durch Halogen, Hydroxy, Alkoxy, Mercapto, Amino, Cyano, Nitro,

Alkylthio, Alkylsulfinyl oder Alkylsulfonyl substituiertes C₁-C₆-Alkyl, C₂-C₆-Alkenyl oder C₃-C₆-Alkynyl sind; und n 0, 1 oder 2 ist,
durch Umsetzung einer Verbindung der Formel II



worin

R₀, R₁, R₂, R₃ und n die angegebene Bedeutung haben, und X eine Abgangsgruppe ist, mit Malonsäuredinitril in einem inerten Verdünnungsmittel in Gegenwart eines Palladiumkatalysators und einer Base, dadurch gekennzeichnet, dass man als Base ein Hydroxid eines Metalls einsetzt.

Das vorliegende Verfahren zeichnet sich aus durch:

- a) hohe Volumenkonzentration der Reaktanden (bis 10%),
- b) eine Vielzahl von geeigneten Palladiumkatalysatoren,
- c) breit, insbesondere in 2- und 6-Stellung, substituierte Phenylderivate als Ausgangsverbindungen mit unterschiedlicher und sterisch abgeschirmter (reaktionsträger) Abgangsgruppe,
- d) leichte Zugänglichkeit der Ausgangsverbindungen,
- e) die Verwendung von entweder käuflichen oder 'in situ' leicht aus käuflichen Palladiumsalzen, wie z.B. Palladium(II)-chloridlösung (20%ig) in konzentrierter Salzsäure und den entsprechenden Liganden herstellbaren Katalysatoren,
- f) einfache Reaktionsführung wie z.B. Umsetzung des 'in situ' generierten Malonsäuredinitril-anions und Palladiumkatalysators mit einem Arylhalogenid oder Arylsulfonat,
- g) einfache und effektive Aufarbeitungsmethoden, welche die C-C-Verknüpfungsprodukte der Formel I in hoher Reinheit liefern und
- h) generell sehr hohe Produktausbeuten.

Das vorliegende Herstellungsverfahren eignet sich daher besonders für die grosstechnische Herstellung der Arylmalonsäuredinitrilderivate der Formel I.

In den obigen Definitionen der Substituenten der Verbindung der Formeln I und II ist unter Halogen Fluor, Chlor, Brom und Jod, vorzugsweise Fluor, Chlor und Brom zu verstehen. Die in den Substituentendefinitionen vorkommenden Alkylgruppen stehen beispielsweise für Methyl, Ethyl, n-Propyl, iso-Propyl, n-Butyl, sek.-Butyl, iso-Butyl oder tert.-Butyl, sowie die Isomeren Pentyle, Hexyle, Heptyle, Octyle, Nonyle, Decyle, Undecyle und Dodecyle.

Halogenalkylgruppen haben vorzugsweise eine Kettenlänge von 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Halogenalkyl ist beispielsweise Fluormethyl, Difluormethyl, Difluorchlormethyl, Trifluormethyl, Chlormethyl, Dichlormethyl, Dichlorfluormethyl, Trichlormethyl, 2,2,2-Trifluorethyl, 2-Fluorethyl, 2-Chlorethyl, 2,2-Difluorethyl, 2,2-Dichlorethyl, 2,2,2-Trichlorethyl und Pentafluorethyl, vorzugsweise Trichlormethyl, Difluorchlormethyl, Difluormethyl, Trifluormethyl und Dichlorfluormethyl.

Alkoxygruppen haben vorzugsweise eine Kettenlänge von 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Alkoxy ist beispielsweise Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, iso-Propoxy, n-Butoxy, iso-Butoxy, sek.-Butoxy, tert.-Butoxy, sowie die Isomeren Pentoxy und Hexyloxy; vorzugsweise Methoxy, Ethoxy und n-Propoxy.

Halogenalkoxy ist beispielsweise Fluormethoxy, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, 2,2,2-Trifluorethoxy, 1,1,2,2-Tetrafluorethoxy, 2-Fluorethoxy, 2-Chlorethoxy und 2,2,2-Trichlorethoxy.

Als Beispiele für Alkenyle seien Vinyl, Allyl, Methallyl, 1-Methylvinyl, But-2-en-1-yl, Pentenyl und 2-Hexenyl, vorzugsweise Alkenylreste mit einer Kettenlänge von 3 bis 6 Kohlenstoffatomen genannt.

Als Beispiele für Alkinylen seien Ethinyl, Propargyl, 1-Methylpropargyl, 3-Butinyl, But-2-in-1-yl, 2-Methylbut-3-in-2-yl, But-3-in-2-yl, 1-Pentinyl, Pent-4-in-1-yl oder 2-Hexinyl, vorzugsweise Alkinylenreste mit einer Kettenlänge von 3 bis 6 Kohlenstoffatomen genannt.

Als Halogenalkenyl kommen ein- oder mehrfach durch Halogen substituierte Alkenylgruppen in Betracht, wobei Halogen im einzelnen Brom, Jod und insbesondere Fluor und Chlor bedeutet, beispielsweise 2- und 3-Fluorpropenyl, 2- und 3-Chlorpropenyl, 2- und 3-Brompropenyl, 2,2-Difluor-1-methylvinyl, 2,3,3-Trifluorpropenyl, 3,3,3-Trifluorpropenyl, 2,3,3-Trichlorpropenyl, 4,4,4-Trifluor-but-2-en-1-yl und 4,4,4-Trichlor-but-2-en-1-yl. Unter den durch Halogen 1-, 2- oder 3-fach substituierten Alkenylresten sind diejenigen bevorzugt, die eine Kettenlänge von 3 bis 6 Kohlenstoffatomen besitzen. Die Alkenylgruppen können an gesättigten oder ungesättigten Kohlenstoffatomen mit Halogen substituiert sein.

Alkoxy-alkylgruppen haben vorzugsweise 1 bis 6 Kohlenstoffatome. Alkoxy-alkyl ist beispielsweise Methoxymethyl, Methoxyethyl, Ethoxymethyl, Ethoxyethyl, n-Propoxymethyl, n-Propoxyethyl, iso-Propoxymethyl und iso-Propoxyethyl.

Halogenalkoxy ist beispielsweise Fluormethoxy, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, 2,2,2-Trifluorethoxy, 1,1,2,2-Tetrafluorethoxy, 2-Fluorethoxy, 2-Chlorethoxy und 2,2,2-Trichlorethoxy.

Alkenyloxy ist beispielsweise Allyloxy, Methallyloxy und But-2-en-1-yloxy.

Als Halogenalkenyloxy kommen ein- oder mehrfach durch Halogen substituierte Alkenyloxygruppen in Betracht, wobei Halogen im einzelnen Brom, Jod und insbesondere Fluor und Chlor bedeutet, beispielsweise 2- und 3-Fluorpropenyloxy, 2- und 3-Chlorpropenyloxy, 2- und 3-Brompropenyloxy, 2,3,3-Trifluorpropenyloxy, 2,3,3-Trichlorpropenyloxy, 4,4,4-Trifluor-but-2-en-1-yloxy und 4,4,4-Trichlor-but-2-en-1-yloxy.

Alkinyloxy ist beispielsweise Propargyloxy und 1-Methylpropargyloxy.

Geeignete Cycloalkylsubstituenten enthalten 3 bis 8 Kohlenstoffatome und sind z.B. Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl oder Cyclooctyl. Diese können durch Halogen, vorzugsweise Fluor, Chlor oder Brom, ein- oder mehrfach substituiert sein.

Alkylcarbonyl ist insbesondere Acetyl und Propionyl.

Alkoxycarbonyl ist beispielsweise Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, n-Propoxycarbonyl, iso-Propoxycarbonyl oder die Isomeren Butoxycarbonyl, Pentoxycarbonyl und Hexyloxycarbonyl; vorzugsweise Methoxycarbonyl und Ethoxycarbonyl.

Alkylthiogruppen haben vorzugsweise eine Kettenlänge von 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Alkylthio bedeutet beispielsweise Methylthio, Ethylthio, Propylthio, Butylthio, Pentylthio und Hexylthio, sowie deren verzweigte Isomeren; vorzugsweise Methylthio und Ethylthio.

Halogenalkylthio bedeutet beispielsweise 2,2,2-Trifluorethylthio oder 2,2,2-Trichlorethylthio. Alkylsulfinyl ist beispielsweise Methylsulfinyl, Ethylsulfinyl, n-Propylsulfinyl, iso-Propylsulfinyl, n-Butylsulfinyl, iso-Butylsulfinyl, sek.-Butylsulfinyl und tert.-Butylsulfinyl; vorzugsweise Methylsulfinyl und Ethylsulfinyl.

Alkylsulfonyl steht beispielsweise für Methylsulfonyl, Ethylsulfonyl, n-Propylsulfonyl, iso-Propylsulfonyl, n-Butylsulfonyl, iso-Butylsulfonyl, sek.-Butylsulfonyl oder tert.-Butylsulfonyl; vorzugsweise für Methylsulfonyl oder Ethylsulfonyl.

Alkylamino ist beispielsweise Methylamino, Ethylamino, n-Propylamino, iso-Propylamino oder die isomeren Butyl-, Pentyl- und Hexylamine.

Dialkylamino steht beispielsweise für Dimethylamino, Methylethylamino, Diethylamino, n-Propylmethylamino, Dibutylamino und Di-isopropylamino.

Alkylthio-alkyl ist beispielsweise Methylthiomethyl, Methylthioethyl, Ethylthiomethyl, Ethylthioethyl, n-Propylthiomethyl, n-Propylthioethyl, iso-Propylthiomethyl und iso-Propylthioethyl.

Phenyl und Naphthyl in der Definition von R_2 und Phenoxy in der Definition von R_1 , R_2 und R_3 können substituiert vorliegen. Die Substituenten können dann beliebig in ortho-, meta- und/oder para-Stellung bzw. zusätzlich in 5-, 6-, 7- und/oder 8-Position des Naphthylrings stehen.

Beispiele für geeignete 5- oder 6-gliedrige aromatische Ringe, die 1 oder 2 Heteroatome ausgewählt aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthalten, in der Definition von R_0 und R_2 sind Pyrrolidyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Triazinyl, Thiazolyl, Triazolyl, Thiadiazolyl, Imidazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Pyrazinyl, Furyl, Thienyl, Pyrazolyl, Benzoxazolyl, Benzthiazolyl, Chinoxalyl, Indolyl und Chinolyl. Diese Heteroaromaten können zusätzlich substituiert sein.

Entsprechende, oben angegebene Bedeutungen können auch den Substituenten in zusammengesetzten Definitionen wie z.B. Alkoxyalkoxy, Alkylsulfonylamino, Alkylaminosulfonyl, Phenylalkyl, Naphthylalkyl und Heteroarylalkyl zugeordnet werden.

In den Definitionen Alkylcarbonyl und Alkoxycarbonyl ist das Carbonyl-Kohlenstoffatom in den jeweils angegebenen unteren und oberen Kohlenstoffzahlbegrenzungen nicht miteingeschlossen.

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin n 0, 1 oder 2 ist; R_0 unabhängig voneinander Halogen, C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_6 -Halogenalkyl, Hydroxy, C_1 - C_6 -Alkoxy, Nitro, Amino, C_1 - C_6 -Alkylamino, Di-(C_1 - C_6 -alkyl)-amino, C_1 - C_6 -Alkylcarbonylamino, C_1 - C_6 -Alkylsulfonylamino, C_1 - C_6 -Alkylaminosulfonyl, C_1 - C_4 -Alkylcarbonyl, C_1 - C_6 -Alkoxycarbonyl oder Carboxyl; und R_1 , R_2 und R_3 unabhängig voneinander Wasserstoff, Halogen, C_1 - C_6 -Alkyl, C_2 - C_6 -Alkenyl, C_2 - C_6 -Alkinyl, C_3 - C_6 -Cycloalkyl, C_1 - C_6 -Halogenalkyl, C_2 - C_6 -Halogenalkenyl, C_2 - C_6 -Halogenalkinyl, C_3 - C_6 -Halogencycloalkyl, C_1 - C_6 -Alkoxy- C_1 - C_6 -alkyl,

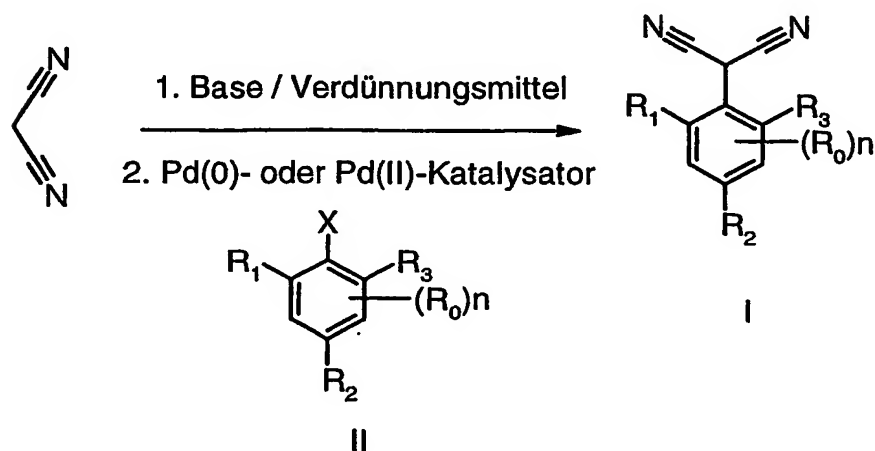
C₁-C₆-Alkylthio-C₁-C₆-alkyl, Cyano, C₁-C₄-Alkylcarbonyl, C₁-C₆-Alkoxy-carbonyl, Hydroxy, C₁-C₁₀-Alkoxy, C₃-C₆-Alkenyloxy, C₃-C₆-Alkinyloxy, C₁-C₆-Halogenalkoxy, C₃-C₆-Halogenalkenyloxy, C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₆-alkoxy, Mercapto, C₁-C₆-Alkylthio, C₁-C₆-Halogenalkylthio, C₁-C₆-Alkylsulfinyl, C₁-C₆-Alkylsulfonyl, Nitro, Amino, C₁-C₄-Alkylamino oder Di-(C₁-C₄-alkyl)amino bedeuten.

Bevorzugt sind auch Verbindungen der Formel I, worin R₁, R₂ und R₃ unabhängig voneinander Wasserstoff, Halogen, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₂-C₄-Alkenyl, C₂-C₄-Halogenalkenyl, C₂-C₄-Alkynyl, C₃-C₆-Cycloalkyl, C₁-C₄-Alkylcarbonyl, C₁-C₆-Alkoxy-carbonyl, Hydroxy, C₁-C₄-Alkoxy, C₃- oder C₄-Alkenyloxy, C₃- oder C₄-Alkinyloxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy, Nitro oder Amino bedeuten.

Von besonderer Bedeutung sind Verbindungen der Formel I, worin n 0 ist, und R₁, R₂ und R₃ unabhängig voneinander C₁-C₄-Alkyl ist.

Die Herstellung der Verbindungen der Formel I wird in folgendem Reaktionsschema 1 erläutert.

Reaktionsschema 1



Die Verbindungen der Formel I werden gemäss Reaktionsschema 1 aus Malonsäuredinitril erhalten, indem dieses in einem ersten Reaktionsschritt in einem geeigneten Verdünnungsmittel mit einer Base bei Temperaturen zwischen 0 und 250°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 20 und 100 °C in Abhängigkeit des Verdünnungsmittels umgesetzt wird. In einem zweiten Reaktionsschritt wird die C-C-Verknüpfungsreaktion durch Zugabe von Verbindungen der Formel II und eines Palladiumkatalysators bei Temperaturen zwischen 0 und 250 °C, vorzugsweise zwischen 90 und 150 °C in Abhängigkeit des Verdünnungsmittels durchgeführt.

Die für die C-C-Verknüpfungsreaktion der Verbindung der Formel II mit Malonsäuredinitril in Gegenwart von Palladiumkatalysatoren geeigneten Abgangsgruppen X sind Halogen, $R_{10}S(O)_2O-$, worin R_{10} C₁-C₄-Alkyl vorzugsweise Methyl, C₁-C₄-Halogenalkyl vorzugsweise Halogenmethyl oder C₄F₉-(n), Aryl, vorzugsweise Phenyl, Phenyl ein- bis dreifach substituiert durch Halogen, Methyl oder Halogenmethyl, bedeutet, oder Mono-, Di- oder Tri-arylmethoxy.

Die Arylreste der Mono-, Di- und Triarylmethoxygruppen sind vorzugsweise Phenylreste, die beispielsweise mit Methyl ein- bis dreifach substituiert sein können, wobei diese Substituenten vorzugsweise in 2-, 4- und/oder 6-Position des Phenylrings sind. Beispiele solcher Abgangsgruppen sind Methylsulfonyloxy (Mesylat), Trifluormethylsulfonyloxy (Triflat), p-Tolylsulfonyloxy (Tosylat), $CF_3(CF_2)_3S(O)_2O-$ (Nonaflat), Diphenylmethoxy, Di-(Methylphenyl)-methoxy, Triphenylmethoxy (Trityl) und Tri-(Methylphenyl)-methoxy.

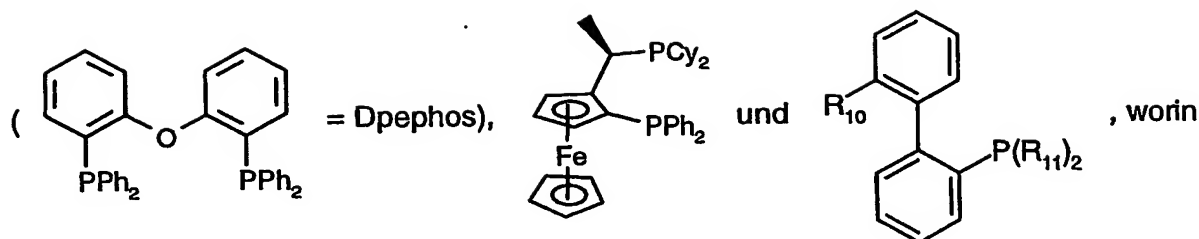
Besonders bevorzugte Abgangsgruppen sind diejenigen, worin X Chlor, Brom, Jod, $CF_3S(O)_2O-$ (Triflat), $CF_3(CF_2)_3S(O)_2O-$ (Nonaflat), p-Tolyl-S(O)₂O- (Tosylat), $(C_6H_5)_2CHO-$, $(CH_3-C_6H_4)_2CHO-$, $(C_6H_5)_3CO-$ (Trityl) oder $(CH_3-C_6H_4)_3CO-$ ist. Hiervon sind diejenigen ganz besonders bevorzugt, worin X Chlor, Brom oder Jod ist.

Die für die C-C-Verknüpfungsreaktion der Verbindung der Formel II mit dem Malonsäuredinitril-anion in Betracht kommenden Palladiumkatalysatoren sind generell

Palladium(II)- oder Palladium(0)-Komplexe wie z.B. Palladium(II)-dihalogenide, Palladium(II)-acetat, Palladium(II)-sulfat, Bis-(triphenylphosphin)-palladium(II)-dichlorid, Bis-(tricyclopentylphosphin)-palladium(II)-dichlorid, Bis-(tricyclohexylphosphin)-palladium(II)-dichlorid, Bis-(dibenzylidenaceton)-palladium(0) oder Tetrakis-(triphenylphosphin)-palladium(0).

In einer besonders vorteilhaften Variante des erfindungsgemässen Verfahrens kann der Palladiumkatalysator auch aus Palladium(II)- oder Palladium(0)-Verbindungen durch Komplexierung mit den gewünschten Liganden 'in situ' hergestellt werden, indem z.B. das zu komplexierende Palladium(II)-Salz beispielsweise Palladium(II)-dichlorid (PdCl_2) oder Palladium(II)-acetat ($\text{Pd}(\text{OAc})_2$) zusammen mit dem gewünschten Liganden beispielsweise Triphenylphosphin (PPh_3) oder Tricyclohexylphosphin (PCy_3) zusammen mit dem gewählten Verdünnungsmittel, Malonsäuredinitril und Base vorgelegt wird. Das Palladium(II)-dichlorid kann als preisgünstiges Palladiumsalz zweckmässigerweise auch als 20%ige PdCl_2 -Lösung in konzentrierter Salzsäure eingesetzt werden. Der gewünschte Ligand wird zweckmässigerweise bis zu 10 Mol Ueberschuss bezogen auf das Palladium-Salz dem Reaktionsmedium zugegeben. Durch Erwärmung des Reaktionsmediums bildet sich dann 'in situ' der für die C-C-Kopplungsreaktion gewünschte Palladium(II)- bzw. Palladium(0)-Komplex, welcher dann die C-C-Kopplungsreaktion startet.

Beispiele für Palladium(II)- bzw. Palladium(0)-Komplexe geeignete Liganden sind Trimethylphosphin, Triethylphosphin, Tris-(tert.-butyl)-phosphin, Tricyclopentylphosphin, Tricyclohexylphosphin (PCy_3), Tri-(methylcyclohexyl)-phosphin, Methyl-(tetramethylen)-phosphin, tert.-Butyl-(pentamethylen)-phosphin, Triphenylphosphin (PPh_3), Tri-(methylphenyl)-phosphin, 1,2-Diphenylphosphin-cyclohexan, 1,2-Diphenylphosphin-cyclopentan, 2,2'-(Diphenylphosphin)-biphenyl, 1,2-Bis-(diphenylphosphin)-ethan, 1,3-Bis-(diphenylphosphin)-propan, 1,4-Bis-(diphenylphosphin)-butan, 3,4-Bis-(diphenylphosphin)-pyrrolidin, 2,2'-(Diphenylphosphin)-binaphthyl (Binap), 1,1'-Bis-(diphenylphosphin)-ferrocen, 1,1'-Bis-(di-tert.-butylphosphin)-ferrocen, Diphenylether-bis-diphenylphosphin



R_{10} Wasserstoff oder Dimethylamino, und R_{11} Cyclohexyl oder tert.-Butyl bedeuten.

Diese Palladiumkatalysatoren werden in einer Menge von 0,001-100 Mol%, bevorzugt in einer Menge von 0,01-10 Mol% und besonders bevorzugt in einer Menge von 0,1-1 Mol% bezogen auf die Verbindung der Formel II eingesetzt.

Geeignete Verdünnungsmittel für die Bildung des Malonsäuredinitrilanions (Schritt 1) in Reaktionsschema 1) wie auch für die Palladium-katalysierte C-C-Verknüpfungsreaktion mit der Verbindung der Formel II (Schritt 2) in Reaktionsschema 1) sind aliphatische, cycloaliphatische oder aromatische Kohlenwasserstoffe wie z.B. Pentan, Hexan, Petroether, Cyclohexan, Methylcyclohexan, Benzol, Toluol oder Xylol, aliphatische Halogenkohlenwasserstoffe wie z.B. Methylchlorid, Chloroform oder Di- oder Tetrachlorethan, Nitrile wie z.B. Acetonitril, Propionitril oder Benzonitril, Ether wie z.B. Diethylether, Dibutylether, tert.-Butylmethylether, Ethylenglykol-dimethylether, Ethylenglykol-diethylether, Diethylenglykol-dimethylether, Tetrahydrofuran oder Dioxan, Alkohole wie z.B. Methanol, Ethanol, Propanol, Butanol, Ethylenglykol, Diethylenglykol, Ethylenglykol-monomethyl- oder -monoethylether oder Diethylenglykol-monomethyl- oder -monoethylether, Ketone wie z.B. Aceton oder Methylisobutylketon, Ester oder Lactone wie z.B. Essigsäureethyl- oder -methylester oder Valerolacton, N-substituierte Lactame wie z.B. N-Methylpyrrolidon (NMP), Amide wie z.B. N,N-Dimethylformamid (DMF) oder Dimethylacetamid (DMA), acyclische Harnstoffe wie z.B. N,N'-Dimethylethylenharnstoff (DMI), Sulfoxide wie z.B. Dimethylsulfoxid oder Mischungen dieser Verdünnungsmittel. Hiervon sind besonders bevorzugt aromatische Kohlenwasserstoffe, Dimethylsulfoxid, N-substituierte Lactame, Amide und acyclische Harnstoffe. Ganz besonders bevorzugt ist N-Methylpyrrolidon.

Auch Wasser eignet sich als Verdünnungsmittel, gegebenenfalls in Mischung mit einem der oben genannten Verdünnungsmittel.

Für die Herstellung des Malonsäuredinitrilanions kommen erfindungsgemäss die Hydroxide von Metallen in Frage. Bei den Metallen kann es sich um Haupt- oder auch um Nebengruppenmetalle handeln, die vorzugsweise 1-, 2- oder 3-wertig sind, wie Eisen und Zink. Bevorzugt sind aber die Metalle der 1. bis 3. Hauptgruppe des Periodensystems der Elemente wie Natrium, Kalium, Calcium und Aluminium.

Vor allem kommen die Hydroxide der Alkalimetalle und Erdalkalimetalle in Frage, insbesondere Natriumhydroxid.

Es können auch Mischungen solcher Hydroxide angewendet werden können.

Die Base wird vorzugsweise in äquivalenten Mengen oder in einem Ueberschuss von 2-10 Äquivalenten bezogen auf Malonsäuredinitril verwendet.

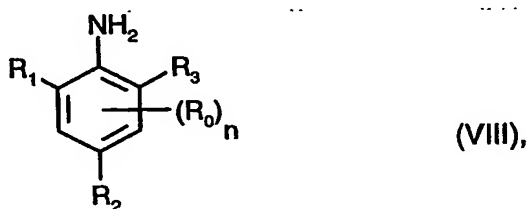
Die Bildung des Malonsäuredinitrilanions und seine Umsetzung mit der Verbindung der Formel II in Gegenwart des Palladiumkatalysators erfolgt zweckmässigerweise bei Reaktionstemperaturen von 0°-250°C, vorzugsweise bei Temperaturen von 50°-200°C, in Abhängigkeit des verwendeten Reaktionsmediums und Reaktionsdrucks.

Gegebenenfalls kann die C-C-Kopplungsreaktion des Malonsäuredinitril-anions mit einer Verbindung der Formel II bei erhöhtem Druck, vorzugsweise bei 1,1-10 bar durchgeführt werden. Dieses Verfahren im geschlossenen System unter erhöhtem Druck bietet sich insbesondere für Umsetzungen bei Temperaturen, die oberhalb der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels liegen, z.B. bei Temperaturen von 140°C im Falle von Toluol.

Wegen der für die C-C-Verknüpfungsreaktion verwendeten sehr geringen Menge an Palladiumkatalysator (leicht zersetzbar) wird dieser vorteilhafterweise unter

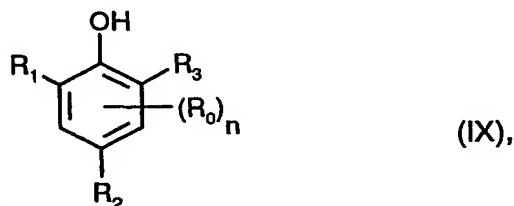
Inertgasatmosphäre und ganz am Ende der Reihenfolge der Reagenzienzugabe zum Reaktionsgemisch (Schritt 2) in Reaktionsschema 1) zudosiert.

Die Verbindungen der Formel II, worin X z.B. Halogen ist, sind bekannt oder lassen sich nach bekannten Methoden wie z.B. Sandmeyer-Reaktion aus den entsprechenden substituierten Anilinen der Formel VIII



worin R_0 , R_1 , R_2 , R_3 und n die unter Formel I angegebene Bedeutung haben, über die entsprechenden Diazoniumsalze herstellen.

Die Verbindungen der Formel II, worin X z.B. $R_{10}S(O)_2O$ - oder Mono-, Di- oder Triarylmethoxy ist, können nach Standardmethoden aus den entsprechenden Phenolen der Formel IX



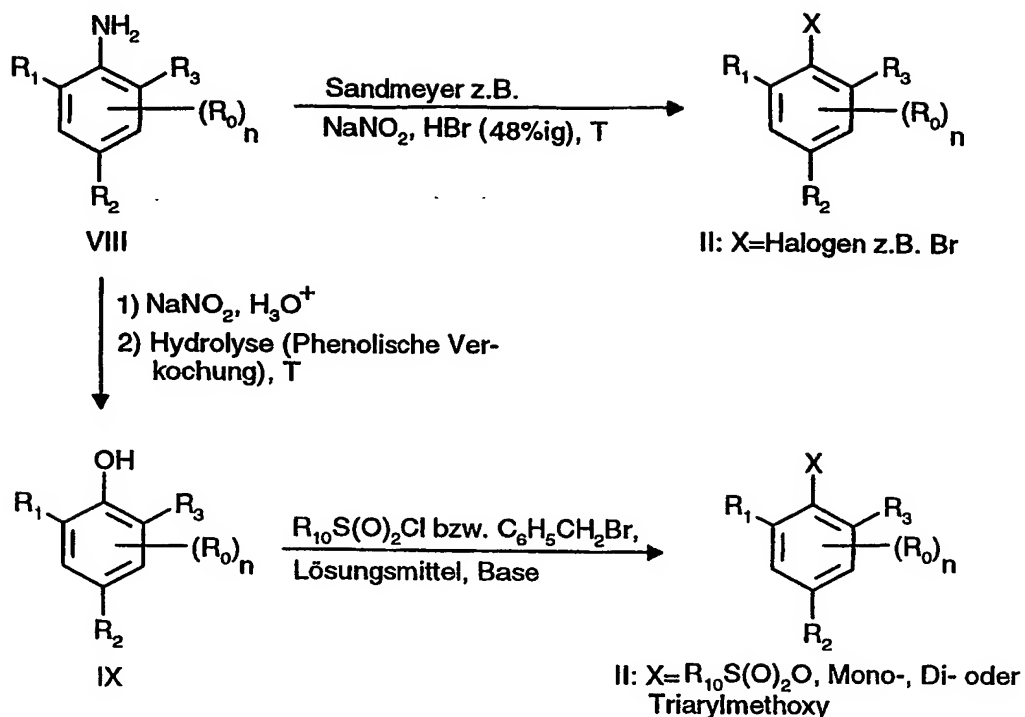
worin R_0 , R_1 , R_2 , R_3 und n die angegebene Bedeutung haben, hergestellt werden.

Die substituierten Aniline der Formel VIII sind entweder bekannt oder lassen sich nach bekannten Methoden wie z.B. in EP-A-0 362 667 beschrieben via Alkylierung von Anilinen mittels Olefinen herstellen.

Ebenso sind die substituierten Phenole der Formel IX entweder bekannt oder lassen sich z.B. aus den entsprechenden Anilinen der Formel VIII bzw. deren Diazoniumsalzen durch sogenannte Phenolische Verkochung herstellen.

Das nachfolgende Reaktionsschema 2 veranschaulicht die Herstellungsmöglichkeiten der Verbindungen der Formel II.

Reaktionsschema 2



Die vorliegenden substituierten Aryldinitrile der Formel I werden speziell als Zwischenprodukte verwendet zur Herstellung von substituierten 3-Hydroxy-4-aryl-5-oxo-pyrazolin-Derivaten, welche z.B. als Herbizide aus WO 99/47525 bekannt sind.

Die folgenden Beispiele erläutern die Erfindung weiter, ohne sie zu beschränken.

Herstellungsbeispiele:

Beispiel H1: Herstellung von 2-(2,6-diethyl-4-methyl-phenyl)-malonsäuredinitril

Unter Stickstoffatmosphäre werden bei Normaldruck und Raumtemperatur 13,9g Malonsäuredinitril zu 20,4g pulverförmigem Natriumhydroxid in 240g 1-Methyl-2-pyrrolidon gegeben. Nach Zugabe von 45,5g 2-Brom-1,3-diethyl-5-methylbenzol wird die Reaktionsmischung unter Rühren auf 125°C aufgeheizt. Bei dieser Temperatur erfolgt die Zugabe eines Gemisches aus 1,3g Triphenylphosphin, 1,06g einer kommerziell erhältlichen

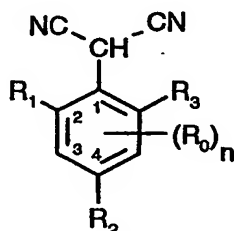
Palladium-II-chloridlösung in konzentrierter Salzsäure (20% Pd-Gehalt entsprechend 0,354g Pd-II-chlorid und 0,708g konzentrierte Salzsäure) und 97,6g 1-Methyl-2-pyrrolidin. Man rührt bei 125-130°C für weitere 3 Stunden und destilliert 283g Verdünnungsmittel bei reduziertem Druck (17-100mbar) ab. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird die Reaktionsmischung in 70g Wasser gegeben. Nach Zugabe von 38g konz. Salzsäure (es stellt sich dann ein pH-Wert von unter 5 ein) wird der ausgefallene Feststoff abfiltriert und mit 60g Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen erhält man 42,4g 2-(2,6-diethyl-4-methyl-phenyl)-malonsäuredinitril mit einem Schmelzpunkt von 74-78°C.

Beispiel H2: Herstellung von 2-(2,6-diethyl-4-methyl-phenyl)-malonsäuredinitril

Unter Stickstoffatmosphäre werden bei Normaldruck und Raumtemperatur 14,2g Malonsäuredinitril zu einem Gemisch aus 48g einer 50%igen wässrigen Lösung von Natriumhydroxid und 300g 1-Methyl-2-pyrrolidon gegeben. Die Reaktionsmischung wird auf 60-100°C erhitzt, und es werden 98g Verdünnungsmittel bei reduziertem Druck (25-30mbar) abdestilliert. Unter Stickstoffatmosphäre werden bei Normaldruck 45,5g 2-Brom-1,3-diethyl-5-methylbenzol hinzugefügt. Die Reaktionsmischung wird dann unter Rühren auf 130°C aufgeheizt. Bei dieser Temperatur erfolgt die Zugabe eines Gemisches aus 0,26g Triphenylphosphin, 0,2g einer kommerziell erhältlichen Palladium-II-chloridlösung in konzentrierter Salzsäure (20% Pd-Gehalt entsprechend 0,071g Pd-II-chlorid und 0,142g konzentrierte Salzsäure) und 19,5g 1-Methyl-2-pyrrolidin. Man rührt bei 125-130°C für weitere 3 Stunden und destilliert dann 199g Verdünnungsmittel bei reduziertem Druck (20-25mbar) bei 90-100°C ab. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird die Reaktionsmischung in 126g Wasser gegeben. 4,5g Hyflo werden hinzugefügt, und die Mischung wird vor dem Filtrieren 30 Minuten bei 40°C gerührt. Der Filterkuchen wird mit 114g Wasser gewaschen. Nach Zugabe von 45g 32%ige Salzsäure zum Filtrat (es stellt sich dann ein pH-Wert von unter 5 ein) wird der ausgefallene Feststoff abfiltriert und mit 120g Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen erhält man 42,8g 2-(2,6-diethyl-4-methyl-phenyl)-malonsäuredinitril mit einem Schmelzpunkt von 79-82°C.

Patentansprüche:

1. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I



(I),

worin

R_0 unabhängig voneinander Halogen, C_1 - C_6 -Alkyl, C_2 - C_6 -Alkenyl, C_2 - C_6 -Alkinyl, C_1 - C_6 -Halogenalkyl, Cyano- C_1 - C_6 -alkyl, C_2 - C_6 -Halogenalkenyl, Cyano- C_2 - C_6 -alkenyl, C_2 - C_6 -Halogenalkinyl, Cyano- C_2 - C_6 -alkinyl, Hydroxy, Hydroxy- C_1 - C_6 -alkyl, C_1 - C_6 -Alkoxy, Nitro, Amino, C_1 - C_6 -Alkylamino, Di-(C_1 - C_6 -alkyl)-amino, C_1 - C_6 -Alkylcarbonylamino, C_1 - C_6 -Alkylsulfonylamino, C_1 - C_6 -Alkylaminosulfonyl, C_1 - C_6 -Alkylcarbonyl, C_1 - C_6 -Alkylcarbonyl- C_1 - C_6 -alkyl, C_1 - C_6 -Alkoxy carbonyl- C_1 - C_6 -alkyl, C_1 - C_6 -Alkylcarbonyl- C_2 - C_6 -alkenyl, C_1 - C_6 -Alkoxy carbonyl, C_1 - C_6 -Alkoxy carbonyl- C_2 - C_6 -alkenyl, C_1 - C_6 -Alkylcarbonyl- C_2 - C_6 -alkinyl, C_1 - C_6 -Alkoxy carbonyl- C_2 - C_6 -alkinyl, Cyano, Carboxyl, Phenyl oder ein aromatischer Ring, der 1 oder 2 Heteroatome ausgewählt aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthält, wobei die letzten beiden aromatischen Ringe durch C_1 - C_3 -Alkyl, C_1 - C_3 -Halogenalkyl, C_1 - C_3 -Alkoxy, C_1 - C_3 -Halogenalkoxy, Halogen, Cyano oder Nitro substituiert sein können, bedeuten; oder

R_0 zusammen mit den benachbarten Substituenten R_1 , R_2 und R_3 eine gesättigte oder ungesättigte C_3 - C_6 -Kohlenwasserstoffbrücke bilden, welche durch 1 oder 2 Heteroatome ausgewählt aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel unterbrochen und/oder durch C_1 - C_4 -Alkyl substituiert sein kann;

R_1 , R_2 und R_3 unabhängig voneinander Wasserstoff, Halogen, C_1 - C_6 -Alkyl, C_2 - C_6 -Alkenyl, C_2 - C_6 -Alkinyl, C_3 - C_6 -Cycloalkyl, C_1 - C_6 -Halogenalkyl, C_2 - C_6 -Halogenalkenyl, C_1 - C_6 -Alkoxy carbonyl- C_2 - C_6 -alkenyl, C_1 - C_6 -Alkylcarbonyl- C_2 - C_6 -alkenyl, Cyano- C_2 - C_6 -alkenyl,

Nitro-C₂-C₆-alkenyl, C₂-C₆-Halogenalkinyl, C₁-C₆-Alkoxy-carbonyl-C₂-C₆-alkinyl, C₁-C₆-Alkyl-carbonyl-C₂-C₆-alkinyl, Cyano-C₂-C₆-alkinyl, Nitro-C₂-C₆-alkinyl, C₃-C₆-Halogen-cycloalkyl, Hydroxy-C₁-C₆-alkyl, C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₆-alkyl, C₁-C₆-Alkylthio-C₁-C₆-alkyl, Cyano, C₁-C₄-Alkyl-carbonyl, C₁-C₆-Alkoxy-carbonyl, Hydroxy, C₁-C₁₀-Alkoxy, C₃-C₆-Alkenyloxy, C₃-C₆-Alkinyloxy, C₁-C₆-Halogenalkoxy, C₃-C₆-Halogenalkenyloxy, C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₆-alkoxy, Mercapto, C₁-C₆-Alkylthio, C₁-C₆-Halogenalkylthio, C₁-C₆-Alkylsulfinyl, C₁-C₆-Alkylsulfonyl, Nitro, Amino, C₁-C₆-Alkylamino, Di-(C₁-C₆-alkyl)amino oder Phenoxy, wobei der Phenylring durch C₁-C₃-Alkyl, C₁-C₃-Halogenalkyl, C₁-C₃-Alkoxy, C₁-C₃-Halogenalkoxy, Halogen, Cyano oder Nitro substituiert sein kann, bedeuten;

R₂ zusätzlich Phenyl, Naphthyl oder ein 5- oder 6-gliedriger aromatischer Ring ist, der 1 oder 2 Heteroatome ausgewählt aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthalten kann, wobei der Phenylring, der Naphthylring und der 5- oder 6-gliedrige aromatische Ring durch Halogen, C₃-C₈-Cycloalkyl, Hydroxy, Mercapto, Amino, Cyano, Nitro oder Formyl substituiert sein können; und/oder

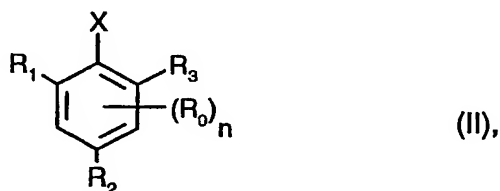
der Phenylring, der Naphthylring und der 5- oder 6-gliedrige aromatische Ring durch C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, Hydroxy-C₁-C₆-alkyl, C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₆-alkyl, C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₆-alkoxy, C₁-C₆-Alkyl-carbonyl, C₁-C₆-Alkylthio, C₁-C₆-Alkylsulfinyl, C₁-C₆-Alkylsulfonyl, mono-C₁-C₆-Alkylamino, di-C₁-C₆-Alkylamino, C₁-C₆-Alkyl-carbonylamino, C₁-C₆-Alkyl-carbonyl(C₁-C₆-Alkyl)amino, C₂-C₆-Alkenyl, C₃-C₆-Alkenyloxy, Hydroxy-C₃-C₆-alkenyl, C₁-C₆-Alkoxy-C₂-C₆-alkenyl, C₁-C₆-Alkoxy-C₃-C₆-alkenyloxy, C₂-C₆-Alkenyl-carbonyl, C₂-C₆-Alkenylthio, C₂-C₆-Alkenylsulfinyl, C₂-C₆-Alkenylsulfonyl, mono- oder di-C₂-C₆-Alkenylamino, C₁-C₆-Alkyl(C₃-C₆-Alkenyl)amino, C₂-C₆-Alkenyl-carbonylamino, C₂-C₆-Alkenyl-carbonyl(C₁-C₆-Alkyl)amino, C₂-C₆-Alkinyl, C₃-C₆-Alkinyloxy, Hydroxy-C₃-C₆-alkinyl, C₁-C₆-Alkoxy-C₃-C₆-alkinyl, C₁-C₆-Alkoxy-C₄-C₆-alkinyloxy, C₂-C₆-Alkinyl-carbonyl, C₂-C₆-Alkinylthio, C₂-C₆-Alkinylsulfinyl, C₂-C₆-Alkinylsulfonyl, mono- oder di-C₃-C₆-Alkinylamino, C₁-C₆-Alkyl(C₃-C₆-Alkinyl)amino, C₂-C₆-Alkinyl-carbonylamino oder C₂-C₆-Alkinyl-carbonyl(C₁-C₆-Alkyl)amino substituiert sein können; und/oder

der Phenylring, der Naphthylring und der 5- oder 6-gliedrige aromatische Ring durch Halogen substituiertes C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, Hydroxy-C₁-C₆-alkyl, C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₆-alkyl, C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₆-alkoxy, C₁-C₆-Alkyl-carbonyl, C₁-C₆-Alkylthio, C₁-C₆-Alkylsulfinyl, C₁-C₆-Alkylsulfonyl, mono-C₁-C₆-Alkylamino, di-C₁-C₆-Alkylamino, C₁-C₆-Alkyl-carbonylamino,

C₁-C₆-Alkylcarbonyl(C₁-C₆-Alkyl)amino, C₂-C₆-Alkenyl, C₃-C₆-Alkenyloxy, Hydroxy-C₃-C₆-alkenyl, C₁-C₆-Alkoxy-C₂-C₆-alkenyl, C₁-C₆-Alkoxy-C₃-C₆-alkenyloxy, C₂-C₆-Alkenylcarbonyl, C₂-C₆-Alkenylthio, C₂-C₆-Alkenylsulfinyl, C₂-C₆-Alkenylsulfonyl, mono- oder di-C₂-C₆-Alkenylamino, C₁-C₆-Alkyl(C₃-C₆-Alkenyl)amino, C₂-C₆-Alkenylcarbonylamino, C₂-C₆-Alkenylcarbonyl(C₁-C₆-Alkyl)amino, C₂-C₆-Alkynyl, C₃-C₆-Alkinyloxy, Hydroxy-C₃-C₆-alkynyl, C₁-C₆-Alkoxy-C₃-C₆-alkynyl, C₁-C₆-Alkoxy-C₄-C₆-alkinyloxy, C₂-C₆-Alkynylcarbonyl, C₂-C₆-Alkynylthio, C₂-C₆-Alkynylsulfinyl, C₂-C₆-Alkynylsulfonyl, mono- oder di-C₃-C₆-Alkynylamino, C₁-C₆-Alkyl(C₃-C₆-Alkynyl)amino, C₂-C₆-Alkynylcarbonylamino oder C₂-C₆-Alkynylcarbonyl(C₁-C₆-Alkyl)amino substituiert sein können; und/oder

der Phenylring, der Naphthylring und der 5- oder 6-gliedrige aromatische Ring durch einen Rest der Formel COOR₅₀, CONR₅₁, SO₂NR₅₃R₅₄ oder SO₂OR₅₅ substituiert sein können, worin R₅₀, R₅₁, R₅₂, R₅₃, R₅₄ und R₅₅ unabhängig voneinander C₁-C₆-Alkyl, C₂-C₆-Alkenyl oder C₃-C₆-Alkynyl oder durch Halogen, Hydroxy, Alkoxy, Mercapto, Amino, Cyano, Nitro, Alkylthio, Alkylsulfinyl oder Alkylsulfonyl substituiertes C₁-C₆-Alkyl, C₂-C₆-Alkenyl oder C₃-C₆-Alkynyl sind; und n 0, 1 oder 2 ist,

durch Umsetzung einer Verbindung der Formel II



worin

R₀, R₁, R₂, R₃ und n die angegebene Bedeutung haben, und X eine Abgangsgruppe ist, mit Malonsäuredinitril in einem inerten Verdünnungsmittel in Gegenwart eines Palladiumkatalysators und einer Base, dadurch gekennzeichnet, dass man als Base ein Hydroxid eines Metalls einsetzt.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass in der Verbindung der Formel II X Halogen, R₁₀S(O)₂O-, worin R₁₀ Methyl, Halogenmethyl, C₄F₉-(n), Phenyl, Phenyl ein- bis dreifach substituiert durch Halogen, Methyl oder Halogenmethyl, bedeutet, oder Mono-, Di- oder Tri-arylmethoxy ist.

3. Verfahren nach Anspruch 2, worin X Chlor, Brom, Jod, $\text{CF}_3\text{S}(\text{O})_2\text{O}-$ (Triflat), $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_3\text{S}(\text{O})_2\text{O}-$ (Nonafat), p-Tolyl-S($\text{O})_2\text{O}-$ (Tosylat), $(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{CHO}-$, $(\text{CH}_3-\text{C}_6\text{H}_4)_2\text{CHO}-$, $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{CO}-$ (Trityl) oder $(\text{CH}_3-\text{C}_6\text{H}_4)_3\text{CO}-$ ist.
4. Verfahren nach Anspruch 3, worin X Chlor, Brom oder Jod ist.
5. Verfahren nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass als Palladiumkatalysatoren Palladium(II)-dihalogenide, Palladium(II)-acetat, Palladium(II)-sulfat, Bis-(triphenylphosphin)-palladium(II)-dichlorid, Bis-(tricyclopentylphosphin)-palladium(II)-dichlorid, Bis-(tricyclohexylphosphin)-palladium(II)-dichlorid, Bis-(dibenzylidenaceton)-palladium(0) oder Tetrakis-(triphenylphosphin)-palladium(0) verwendet werden.
6. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der Palladiumkatalysator aus Palladium(II)- oder Palladium(0)-Verbindungen durch Komplexierung mit den gewünschten Liganden 'in situ' hergestellt wird.
7. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der Palladiumkatalysator in einer Menge von 0,001-100 Mol%, bevorzugt 0,01-10 Mol% und besonders bevorzugt 0,1-1 Mol% bezogen auf die Verbindung der Formel II eingesetzt wird.
8. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass als Verdünnungsmittel aliphatische, cycloaliphatische oder aromatische Kohlenwasserstoffe, aliphatische Halogenkohlenwasserstoffe, Nitrile, Ether, Alkohole, Ketone, Ester oder Lactone, N-substituierte Lactame, Amide, acyclische Harnstoffe, Sulfoxide oder Wasser oder Mischungen dieser Verdünnungsmittel verwendet werden.
9. Verfahren nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass aromatische Kohlenwasserstoffe, Ether oder Dimethylsulfoxid verwendet wird.
10. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass als Base ein Hydroxid eines Alkali- oder Erdalkalimetalls oder eine Mischung aus solchen Hydroxiden verwendet wird.

11. Verfahren nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass als Base Natriumhydroxid verwendet wird.
12. Verfahren nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass die Base in äquivalenten Mengen oder in einem Ueberschuss von 2-10 Aequivalenten bezogen auf Malonsäuredinitril verwendet wird.
13. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Umsetzung bei einer Temperatur von 0°-250°C durchgeführt wird.
14. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Umsetzung des Malonsäuredinitrils mit einer Verbindung der Formel II bei erhöhtem Druck durchgeführt wird.

Zusammenfassung:

Phenylmalonsäuredinitrile werden durch Umsetzung von z.B. Phenylhalogeniden mit Malondinitril in Gegenwart von Palladiumkatalysatoren und Basen hergestellt.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☒ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☒ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.